

THESIS

MUNICH

1966

DIE BEHANDLUNG VON
FETTSTOFFWECHSELSTÖRUNGEN
MIT D-THYROXIN (DETHYRONA^R)

Gudrun Gerbitz

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

AUS DEM INSTITUT FÜR DIE PROPHYLAXE DER KREISLAUFKRANKHEITEN
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. G. SCHIMERT

DIE BEHANDLUNG VON
FETTSTOFFWECHSELSTÖRUNGEN
MIT D-THYROXIN (DETHYRONA^R)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gudrun Gerbitz
aus Rosenheim

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. G. SCHIMERT
Dekan:	Prof. Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Oktober 1966

IN DANKBARKEIT
MEINER MUTTER
UND MEINEM VATER
GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSANGABE

A. ZIEL DER VORLIEGENDEN ARBEIT

- B. 1. Die Blutfette und ihre Beziehung zur Arteriosklerose unter besonderer Berücksichtigung des Cholesterins
- 2. Die Schilddrüsenhormone und ihr Einfluss auf den Fettstoffwechsel
- 3. Vergleichende Untersuchungen über D- und L-Thyroxin
- 4. Bisherige klinische Erfahrungen mit Dethyrona

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

- 1. Verwendete Methoden
- 2. Untersuchungsbedingungen
- 3. Der Einfluss von Dethyrona auf:
 - a. die Esterfettsäuren im Serum
 - b. die Neutralfette im Serum
 - c. die Phosphatide im Serum
 - d. das Gesamt-, Frei- und Estercholestrin im Serum
 - e. die Serum-Lipoproteide
 - f. die Serum-Eiweisse
- 4. Vergleich der Fettwerte nach Kurz- und Langzeittherapie
- 5. Nachuntersuchungen
- 6. Nebenerscheinungen unter der Therapie mit Dethyrona
- 7. Diskussion
- 8. Zusammenfassung

D. LITERATURANGABEN

A.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, neuere Untersuchungsergebnisse über die Senkung eines erhöhten Serumlipid- und lipoproteidspiegels mit einem rechtsdrehenden Isomeren des Schilddrüsenhormons L-Thyroxin darzulegen. Das verwendete Medikament Dethyrona ist ein Natriumsalz von D-Thyroxin.

B.

1. DIE BLUTFETTE UND IHRE BEZIEHUNG ZUR ARTERIOKLEROSE

Beziehungen zwischen der Ernährungsweise, der Höhe des Blutfettspiegels und dem Krankheitsbild der Arteriosklerose wurden schon seit längerer Zeit vermutet, aber erst die exakten Untersuchungen von Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts an bis in unsere Tage haben zur genaueren Klärung dieser Zusammenhänge geführt. Hauptsächlich der Einfluss eines erhöhten Serumcholesterinspiegels auf die Entwicklung atherosklerotischer Wandbeschläge wurde untersucht und diskutiert.

Nachdem es den beiden Russen Anitschkow (2) und Ignatowski (34) gelungen war, durch Fütterung cholesterinreicher Nahrung beim Kaninchen eine Arteriosklerose hervorzurufen, konnten diese Ergebnisse in der Folgezeit von einer Reihe anderer Autoren bestätigt werden (Literatur siehe bei Pezold 53). Doch sind diese Untersuchungen nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar. Es ist keineswegs bewiesen, dass eine vermehrte Cholesterinzufuhr auf lange Sicht auch beim Menschen zu einer Hypercholesterinämie führt (Pezold 53, S. 71). Halden (30) spricht sogar von einer Sperre der Cholesterinaufnahme innerhalb der Darmwand, so dass die alimentäre Zufuhr des Cholesterins beim Menschen keine wesentliche Rolle spielen dürfte. Das Hauptaugenmerk ist heute auf die endogene Cholesterinsynthese aus Fetten und deren Abbauprodukten sowie aus anderen Nährstoffen gerichtet (30). Umgekehrt ist aber gezeigt worden, dass eine cholesterin- und fettarme Ernährung zu einer eindeutigen Plasmacholesterinverminderung führt (Pezold 53, S. 71, 72).

Die Bedeutung der Hypercholesterinämie für das Zustandekommen atherosklerotischer Herdbildungen in den Gefässen wird durch eine Reihe von Krankheitsbildern belegt. So geht die essentielle Hypercholesterinämie ebenso wie die essentielle Hyperlipidämie mit schweren und frühzeitig auftretenden atherosklerotischen Veränderungen einher (Pezold S.189). Gleiches gilt für den Diabetes mellitus und die Nephrosen, Krankheiten, die durch eine Mobilisierung der Lipide gekennzeichnet sind (10,53). Besonders anschaulich haben die Ergebnisse der Framingham Studie den begünstigenden Einfluss von Hypercholesterinämie und Hypertension auf die Entwicklung von Coronarerkrankungen bestätigt. Bei Erhöhung des Cholesterinspiegels auf Werte über 245 mg% hat das Risiko für 40-58jährige Männer, eine Coronarerkrankung zu bekommen im Vergleich mit normalen Gleichaltrigen bis 3mal so gross gezeigt. Schettler (61) fand bei 1116 Fällen von Coronarsklerose in etwa 70 % eine Serumcholesterinkonzentration über 220 mg%. Dagegen stellten andere Autoren bei der Mehrzahl der von ihnen untersuchten Arteriosklerosekranken Cholesterinwerte fest, die innerhalb der Normgrenzen lagen (n. Pezold S.208). Pezold (S.208) wies in einer Gegenüberstellung von 1015 Personen mit und ohne klinisch manifeste Arteriosklerose nach, dass zwischen den Serumcholesterinwerten von Sklerotikern und Nicht-Sklerotikern keine statistisch signifikanten Unterschiede bestehen. Er ist der Ansicht, dass die Hypercholesterinämie nicht als ein Regelbefund bei Arteriosklerotikern betrachtet werden kann.

Über die Serumkonzentrationen der Phosphatide, Neutralfette und Fettsäuren während einer klinisch manifesten Arteriosklerose liegen ebensowenig einheitliche Angaben vor wie für die Cholesterinkonzentrationen. Fischer und Kroetz (23) konnten bei ihren Untersuchungen keine isolierten Neutralfetthyperlipidämien feststellen. Schrade (66) und Mitarbeiter, Schettler und Jobst (63), Hauss und Böhle (31), Leupold (45), Knüchel (81) u.a. wiesen eine Konzentrationserhöhung der Serumtriglyceride bei Arteriosklerosekranken nach. In rund 80 % dieser Fälle war die Hyperlipidämie auf eine vorherrschende Vermehrung der Neutralfette zurückzuführen (53). Schrade (67) beobachtete ferner, dass Patienten mit einem vorausgegangenen Herzinfarkt einen höheren Serumtriglyceridspiegel als Cholesterinspiegel zeigten. Ausserdem fand er bei Arteriosklerotikern eine Erhöhung der Gesamtfettsäuren um etwa 65 % gegenüber den Verhältnissen bei Gesunden (68). Eine endgültige Aussage darüber, ob als Index einer Arterioskleroseprophylaxe eine Erhöhung der Serumtriglyceride geeigneter erscheint als eine Erhöhung des Serumcholesterins ist nicht zu machen (6).

Die Phosphatide sollen für die Lösung des Serumcholesterins verantwortlich sein (53). Ahrens und Kunkel (1) sind der Ansicht, dass eine relative Konzentrationsabnahme der Phosphatide fördernd auf die Einlagerung des Cholesterins in die

Gefäßwand wirkt. Es hat sich gezeigt, dass bei Nephrosen, Hypothyreosen und essentieller Xanthomatose, Krankheiten, die häufig zu einer frühzeitigen Arteriosklerose führen, der Cholesterin-Phosphatid-Quotient stark erhöht war (53). Nach Pezold ist jedoch der Cholesterin-Phosphatid-Quotient nicht als biochemischer Arteriosklerosetest verwertbar. Schettler (59) hält nur einen lipolytischen Quotienten, der weit über 1 liegt, für einen brauchbaren Hinweis auf eine Arteriosklerose, aber auch er macht die Einschränkung, dass es sicherlich auch Arteriosklerotiker gibt mit Werten unter 1.

Seit einiger Zeit wird auch die Papierelektrophorese zur Atherosklerosediagnostik verwandt. Von sehr vielen Untersuchern wird eine relative Vermehrung der Beta-Lipoproteide bei entsprechender Verminderung der AlphaLipoproteide angegeben (53). Kroetz und Fischer (22, 23, 41) halten "die Verlagerung der Blutlipide aus der Alpha-1-Fraktion in die Betafraktion hinein für ein grundsätzliches Kennzeichen einer akut fortschreitenden Arteriosklerose". Sie fanden bei ihren Patienten mit klinisch manifester Arteriosklerose, dass im Mittel 77 % der Lipoproteide aus Betalipoproteiden bestanden, während es bei offensichtlich gesunden Vergleichspersonen nur 63 % waren. Pezold (53) präzisiert die diagnostische Bedeutung des Serumlipid- bzw. Lipoproteidstatus folgendermassen: "Eine normale Cholesterin- oder Betalipoproteidkonzentration im Serum schliesst das Vorliegen einer Atherosklerose nicht aus. Dagegen ist ein erhöhter Serumlipidspiegel nicht beweisend, aber doch sehr verdächtig auf die Entwicklung einer Atherosklerose, besonders wenn er in jungen oder mittleren Lebensjahren auftritt".

Bei aller Zurückhaltung über die Bedeutung der Serumlipide für die Arteriosklerose sollten prophylaktische und therapeutische Versuche, erhöhte Lipidkonzentrationen zu normalisieren, unternommen werden. Hierbei müsste als eine der wesentlichen Voraussetzungen die Atherosklerose als reversible Erkrankung angesehen werden können. Taylor und Mitarbeiter (74) sind der Überzeugung, dass Lipide aus der Arterienwandung zurückresorbiert werden, wenn der Serumcholesterinspiegel unter 200 mg% sinkt. Auf der anderen Seite weist Schettler (60) darauf hin, dass die einmal umgebaute Gefäßwand selbst bei vermindertem Angebot von Serumlipiden vermehrt Lipide retinieren und deponieren kann, und therapeutische Versuche, die Serumlipide herabzusetzen, durchaus nicht immer mit einer Reduktion des Lipidgehaltes der Arterien verbunden sein müssen.

Nach Pezold (80) ist bei einem Mittel gegen Arteriosklerose zu unterscheiden zwischen einer prophylaktischen Wirkung, womit hauptsächlich die Senkung eines erhöhten Serumlipidspiegels und die Hemmung des Entstehens arteriosklerotischer Wandveränderungen gemeint sind, und einer kurativen Wirkung, die durch den

Abbau bereits bestehender arteriosklerotischer Wandbelege gekennzeichnet ist. Kurative Wirkungserfolge eines Mittels gegen Arteriosklerose sind naturgemäss am Menschen *intra vitam* schwer zu objektivieren und lediglich am Nachlassen etwaiger klinischer Symptome abzulesen. Die Wirkung eines derartigen Mittels ist somit am lebenden Menschen nur durch Untersuchungen der Serumlipoid- und lipoproteidwerte exakt zu kennzeichnen, wobei bei dieser Methode vorausgesetzt wird, dass ein erhöhter Fettspiegel, vor allem Cholesterinspiegel im Blut einen der Hauptfaktoren für das Entstehen der Arteriosklerose darstellt.

Es gibt heute eine grosse Anzahl von Mitteln, die einen senkenden Effekt auf den Lipidspiegel im menschlichen Blut haben (Diskussion siehe bei Moses 47 und Pezold 53). Die vorliegende Arbeit soll Untersuchungen darlegen, die mit dem rechtsdrehenden Isomeren D-Thyroxin des normalen Schilddrüsenhormons L-Thyroxin unternommen wurden.

2. DIE SCHILDDRÜSENHORMONE UND IHR EINFLUSS AUF DEN FETTSTOFFWECHSEL

Der genaue Mechanismus, über den die Schilddrüsenhormone auf die Stoffwechselprozesse einwirken, ist noch unbekannt. Studien *in vitro* und *in vivo* lassen vermuten, dass sie eine primäre Wirkung auf die Mitochondrien ausüben. Sekundär dürfte es zu einer Hemmung der oxydativen Phosphorylierung kommen. Doch ist es noch voreilig zu sagen, dass die Mitochondrienmembran der primäre Ort der Schilddrüsentätigkeit ist (72).

Zu den verschiedenen Aufgaben des Thyroxins scheint eine selektive Wirkung auf den Fettstoffwechsel zu gehören in Form erhöhter Fettabbauvorgänge (n. Pezold S.121). Von den Krankheitsbildern des Hypothyreoidismus und des Myxödems beim Menschen ist bekannt, dass sie mit einer Erhöhung des Serumcholesterinspiegels und einer gesteigerten Arterioskleroseanfälligkeit einhergehen. Epstein und Lande (20) haben 1917 wohl als erste auf das Vorliegen einer Hypercholesterinämie bei der Hypothyreose hingewiesen. Es liegt aber eine Erhöhung des Blutfettspiegels vor, die alle Lipidfraktionen betrifft, mit dem Cholesterin und seinen Estern sowie den Phosphatiden an erster Stelle (n. Pezold S.222).

Parallel mit der erhöhten Konzentration der Gesamtlipide konnte eine starke prozentuale Verteilungsänderung in der Lipoproteidfraktion zugunsten der Beta-

lipoproteide gefunden werden (n. Pezold S.222). Besonders bemerkenswert ist weiterhin, dass bei Hypothyreotikern noch 8 Stunden nach oraler Fettbelastung keine Klärung des Serums auftrat (78). Es scheint kein einfaches reziprokes Verhältnis zwischen der Höhe der zirkulierenden Fette und der Höhe des Grundumsatzes vorzuliegen. Dinitro-0-Kresol kann den Grundumsatz erhöhen, ohne die Hypercholesterinämie beim Myxödem herabzusetzen, und umgekehrt senken bestimmte Thyroxinanaloga den Cholesterinspiegel, ohne offensichtlich den Grundumsatz zu steigern (39, 44). Das Zustandekommen der Hyperlipämie beim Myxödem ist weitgehend noch ungeklärt. Schettler (64) schliesst aus Versuchen an Meerschweinchen, dass die Hypercholesterinämie durch Abdrängung des Cholesterins aus den Geweben ins Blut hervorgerufen wird. Bernick und Mitarbeiter (4, 5) vermuten anhand von Cholesterinfütterungsversuchen bei Kaninchen, Meerschweinchen, Hamstern und Ratten, dass Unterschiede der Plasma- und Lebercholesterin- und Fettspiegel auf Artunterschiede der Schilddrüsenfunktion zurückgeführt werden können. Sie sind der Ansicht, dass die Schilddrüsenhormone auf die Leber als das primäre Organ für die Nutzfarmachung und Mobilisation der Fette wirken, um ihre Stoffwechselrate anzuregen. Umgekehrt ist anzunehmen, dass die Leber, um ihren gesteigerten Stoffwechselanforderungen gerecht werden zu können, die Schilddrüse zu vermehrter Thyroxinabgabe veranlasst, wenn der Blutspiegel des Schilddrüsenhormons stabil bleiben soll. Bei herabgesetzter Schilddrüsentätigkeit dürfte die Leber hierzu nicht fähig sein, exogene Fette und Cholesterin können nicht mehr ausreichend umgesetzt werden, und als Folge treten eine Hyperlipämie bzw. Hypercholesterinämie auf. Man weiss heute allerdings, dass bei Mangel an Schilddrüsenhormon die Syntheseleistung der Leber für Cholesterin und Phosphatide herabgesetzt ist (zit. Pezold S.224). Bei Abnahme der Schilddrüsenfunktion kommt es zur Verminderung des Sauerstoffverbrauches. Dies macht eine gesteigerte Cholesterinsynthese unwahrscheinlich, zumal zur Ringschlussbildung aus dem ungesättigten Kohlenwasserstoff Squalen zum endgültigen Cholesterin Sauerstoff benötigt wird (Pezold S.224). Die Anreicherung des Cholesterins ist so durch Einschränkung seiner Verbrennung zu verstehen (10) mit Verlangsamung von Abbau und Ausscheidung in der Leber (Forster 64). So haben neuerliche Untersuchungen bei Tieren gezeigt, dass neben der verringerten Synthese beim Hypothyreoidismus eine herabgesetzte Ausscheidung des Cholesterins in seinen Abbauprodukten in Galle und Faeces besteht (42). Erikson (21) untersuchte Gallensäuren von Ratten in verschiedenen Stadien der Schilddrüsenfunktionsstörungen und fand beim Hypothyreoidismus eine verminderte Ausscheidung von Cholsäure sowie von Chenodesoxycholsäure. Beim Hypothyreoidismus dürfte die Ausscheidung von Cholsäure, dem Abbauprodukt des Cholesterins, so stark vermindert sein, dass sie sogar noch geringer ist als die ohnedies

herabgesetzte hepatische Cholesterinsynthese, was schliesslich zu Serumwerten führt, die eine Hypercholesterinämie anzeigen. Beim Hyperthyreoidismus hingegen ist die Lebercholesterinsynthese erhöht, die Ausscheidung von Cholsäure jedoch noch stärker vermehrt, so dass im Endeffekt eine Serumcholesterinsenkung resultiert (47). Zudem ist die Zusammensetzung der Gallensäuren verändert mit einer signifikanten Abnahme von Taurocholsäure und einer Zunahme der ausgeschiedenen Taurochenodesoxycholsäure (21).

Neben der unmittelbaren Einflussnahme der Schilddrüsenhormone auf den Cholesterinstoffwechsel und auf die Cholesterinablagerung im Gewebe wird ihr Einfluss auf die Gefässpermeabilität diskutiert. Lange (43) konnte nachweisen, dass die Schilddrüsenhormone die Perineabilität des Endothels der Intima für Cholesterin herabsetzen. Mardones und Mitarbeiter (46) zeigten, dass es unter Schilddrüsenmedikation zu einer Steigerung des Cytochromgehaltes im Gewebe kommt. Offensichtlich wirkt sich die Aktivierung des Gewebestoffwechsels hemmend auf die Cholesterineinlagerung aus und abbaufördernd auf die Cholesterindepots (53). Somit wäre neben der senkenden Wirkung der Schilddrüsenhormone auf den Serumcholesteringehalt noch die Hemmung der Einlagerung von Cholesterin in die Intima zu erwähnen.

3. VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ÜBER D- UND L-THYROXIN

Durch Änderung der Struktur des Thyroxinmoleküls ist es möglich, bestimmte gut bekannte Wirkungen des Hormons zu verstärken und gleichzeitig andere abzuschwächen. Diese Beobachtungen dürften daraufhindeuten, dass die verschiedenen physiologischen Wirkungen des Schilddrüsenhormons nicht alle von einer Aktion des Thyroxins abhängen, sondern möglicherweise von verschiedenen zellulären Effekten, die durch verschiedene molekulare Kombinationen herbeigeführt werden (56).

Viele dem Thyroxin verwandte Verbindungen sind auf eine Trennung ihrer cholesterinsenkenden Wirkung von ihrer kalorigenen Wirkung hin geprüft worden. Das Hauptinteresse kommt heute den Dextroisomeren zu (47). Über ihren Wirkungsmechanismus ist noch wenig bekannt. Die Mehrzahl der Untersucher beschränkt sich darauf, die Wirkungen der natürlichen L-Hormone mit den synthetischen D-Hormonen zu vergleichen.

Es hat sich bei in vitro Versuchen gezeigt, dass D- und L-Thyroxin in ihren Wirkungen auf die Mitochondrien, die mit Schwellung und Vermehrung der cristae mitochondriales reagieren, einander völlig gleich sind. Auch konnte die her-

vorgerufene Schwellung nicht mehr rückgängig gemacht werden. Diese Beobachtungen stehen in Diskrepanz zu den Feststellungen *in vivo*. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass Thyroxinanaloga, die sich nur in ihren Seitenketten unterscheiden wie im Fall von D- und L-Thyroxin *in vivo* in verschiedenen Geweben zu ganz verschiedenen Konzentrationen verteilt werden (72). Die Verschiedenheit in der Gewebeverteilung kann auch der Grund sein für die Dissoziation des kalorigenen vom hypocholesterinämischen Effekt (73). Tapley und Mitarbeiter (73) konnten bei Versuchen mit Ratten zeigen, dass im Vergleich mit L-Thyroxin D-Thyroxin schneller aus der Blutbahn ausgeschieden wird, seine Konzentration in den peripheren Geweben wie Muskel, Gehirn und Haut geringer als die von L-Thyroxin ist und umgekehrt in der Leber und Niere grösser ist als die von L-Thyroxin.

Weitere Verschiedenheiten der beiden Schilddrüsenisomeren zeigen sich in ihrer kalorigenen und in ihrer antioitrogenen Wirkung, in ihrer Wirkung auf die Froschmetamorphose, auf Herz und Kreislauf, auf die Thyreotropinsekretion und in ihrer Toxizität.

Es ist überzeugend nachgewiesen worden, dass D-Thyroxin eine viel kleinere wärmeerzeugende Wirkung besitzt als L-Thyroxin (19, 76). Nach Davis (14) ist die kalorogene Wirkung von D-Thyroxin gemessen an der Sauerstoffatmung der Maus und der Ratte 1/10 derjenigen von L-Thyroxin. Boyd und Oliver (9) zeigten, dass das Wirkungsverhältnis bei Erhöhung des Sauerstoffverbrauches um 50 % bei der Ratte 1 : 33 ist.

Die kropfhemmende Wirkung wird von fast allen Autoren mit 1/4 bis 1/5 derjenigen des L-Thyroxins angegeben (14, 26, 76).

In der Beschleunigung der Froschmetamorphose hat sich D-Thyroxin nur etwa halb so wirksam gezeigt wie L-Thyroxin (14, 76).

Die Gewichtsabnahme und die Beschleunigung der Herzfrequenz werden von L-Thyroxin 100-fach stärker stimuliert als von D-Thyroxin. Die für eine hypolipämische Wirkung erforderliche Dosis liegt beträchtlich unterhalb derjenigen, die zu einer Pulsbeschleunigung führt (14). Starr (74) berichtet in seinen Untersuchungen, dass Enzymsysteme oder metabolische Wege, über die D-Thyroxin die Reduktion der Serumcholesterinkonzentration bewirkt, unabhängig von jenen sind, über welche der Grundumsatz erhöht oder das EKG verändert wird.

Unter exogener Zufuhr von L-Thyroxin sinkt das proteingebundene Jod als Zeichen einer Hemmung der hypophysären Thyreotropinsekretion ab. Dagegen steigt bei Verabreichung von D-Isomeren das proteingebundene Jod in der Regel an. Hieraus lässt sich folgern, dass D-Thyroxin nicht imstande sein dürfte, eine vergleichbare Hemmung der Thyreotropinsekretion hervorzurufen. Dafür spricht

auch die Beobachtung, dass die Aufnahme von J 131 in die Schilddrüse durch L-Hormon wesentlich stärker unterdrückt wird als durch rechtsdrehende Schilddrüsenhormone (69).

Toxikologische Versuche an verschiedenen Tiergattungen lassen annehmen, dass D-Thyroxin vom Menschen sehr gut vertragen wird (14). Aus Ergebnissen von Tucker (76) geht hervor, dass erst eine etwa 100-fache Humandosis von D-Thyroxin bei der Ratte eine Thyreotoxikose hervorzurufen vermag, während der Hund die 1000-fache Humandosis ausgezeichnet verträgt. Allerdings ist D-Thyroxin in entsprechend hohen Dosen nicht ohne thyreotoxische Wirkung auf den Menschen. Das Verhältnis der L-Thyroxin-Toleranz zur D-Thyroxin-Toleranz wird mit 1 : 5 bis 1 : 40 (70) bzw. mit 1 : 10 und 1 : 50 oder mehr (28) angegeben.

Die Vielzahl der Unterschiede zwischen den Schilddrüsenisomeren lässt vermuten, dass die D-Hormone einen anderen Angriffspunkt im Stoffwechsel haben als die physiologischen L-Hormone. Auf der anderen Seite stimmen beide Stoffgruppen in bestimmten Wirkungen grundsätzlich überein. Eine Reihe von Versuchen hat gezeigt, dass D-Thyroxin ähnlich wie L-Thyroxin die Leber zu vermehrtem oxydativen Abbau stimuliert und so zu einer gesteigerten Ausscheidung von Cholesterin und seinen Abbauprodukten über die Gallenwege in den Darm führt (3, 14, 19, 27, 33, 50, 54, 55, 76). Dieser Vorgang kann als physiologisch angesehen werden, da lediglich ein normaler exkretorischer Mechanismus angeregt wird (76).

4. BISHERIGE KLINISCHE ERFAHRUNGEN MIT DETHYRONA

Die Mehrzahl der Untersucher gibt an, dass Dethyrona¹ den Serumcholesterinspiegel um durchschnittlich 20 % bis 35 % senkt und somit in seiner hypocholesterinämischen Wirkung signifikant ist (3, 6, 8, 11, 12, 17, 19, 25, 33, 38, 51).

Diese Prozentzahlen konnten jedoch nicht in allen Fällen erzielt werden. Dabei haben Aufteilungen in verschiedene diagnostische Gruppen keine Unterschiede in der Wirksamkeit des Medikamentes ergeben. Die Sekungseffekte, die mit Dethyrona erzielt werden konnten, waren einander annähernd gleich, ungeachtet dessen, ob es sich nun um euthyreoide Patienten handelte oder um Patienten mit Hypothyreoidismus, mit kardiovaskulären Erkrankungen oder mit Diabetes mellitus (11, 12, 29, 71). Eine einzige Ausnahme scheinen Patienten mit Xanthomatosis zu bilden. Jepson (35) berichtet, dass er bei dieser Patienten-

Gruppe keine signifikante Reduktion des Serum-Cholesterinspiegels erreichte im Gegensatz zu jener Patienten-Gruppe, die frei von Xanthomen war. Dethyrona bewirkte allerdings eine Rückbildung tuberöser Xanthome, was auch von Bernheim und Mitarbeitern (3) beobachtet wurde.

Weiter konnte eine Reihe von Autoren feststellen, dass die Cholesterinsenkung umso grösser war, je höher der Ausgangswert vor Therapiebeginn lag (3, 11, 12, 17, 14, 38, 81).

1. Dethyrona R = D-3,5,35-tetrajodothyronin in Deutschland hergestellt von der Chem.Fabrik Dr.Heinz Haury, München.

Zu welchem Zeitpunkt der Cholesterinspiegel abfällt und hierbei seinen Höhepunkt erreicht, ist nicht zu sagen. Die Senkung kann bereits in den ersten zwei Wochen der Therapie sehr stark sein und in dieser Weise aufrecht erhalten werden (36), oder sie kann langsam innerhalb des ersten Monats auftreten mit einer maximalen Senkung im zweiten und dritten Monat (50).

Noch umstritten ist die Frage, ob im Laufe der Behandlung mit Dethyrona ein Wirkungsverlust des Medikamentes eintritt. Einige Autoren haben festgestellt, dass Dethyrona auch bei einer Langzeittherapie kaum an Wirksamkeit verliert (11, 12, 14, 38, 50). Im Gegensatz dazu konnten andere beobachten, dass der Cholesterinspiegel trotz unveränderter oder sogar erhöhter Dosierung von Dethyrona nach einigen Monaten dazu neigte, wieder anzusteigen (33, 35, 47, 79). Oliver und Boyd (48) und Bernheim und Mitarbeiter (3) vermuten, dass Dethyrona das Schilddrüsengewebe nach einer gewissen Zeit in seiner Funktion hemmt, indem es die Sekretion von thyreotropem Hormon abschwächt. Inwieweit diese Erklärung zutrifft, ist fraglich, zumal das proteingebundene Jod unter der Behandlung mit Dethyrona ansteigt (3, 11, 12, 19, 38, 47a, 48, 51, 57, 65, 71), was gegen eine stärkere Hemmung der Thyreotropinsekretion sprechen dürfte (Schwarz 69). Der Anstieg des proteingebundenen Jods kann mit als Ausdruck einer zuverlässigen Einnahme eines iodierten Wirkstoffes gewertet werden (3, 11). Mit der Verminderung des Serumcholesterinspiegels glaubte man, gleichzeitig auch andere Serumfette, vor allem die Triglyceride und Beta-Lipoproteide, günstig beeinflussen zu können. In diesem Zusammenhang weist Engelberg (19) darauf hin, dass Dethyrona nicht primär in den Triglycerid-Transportmechanismus eingreift und daher wenig erfolgversprechend sein dürfte bei Patienten, deren Fettstörung in erster Linie in einer Erhöhung des Triglyceridspiegels besteht. Moses (47) konnte unter der Therapie mit Dethyrona weder eine Änderung der Serumtriglyceride noch des Lipoidphosphors feststellen. Eisalo (17) erreichte erst bei einer Dosis von 8 mg täglich einen signifikanten Senkungseffekt, während bei Ga-

ben von 4 mg keine eindeutige Änderung auftrat. Best und Duncan (6) berichten, dass die Wirkung von Dethyrona auf die Triglyceride geringer und weniger beständig war, und eine wahrnehmbare Senkung nur bei der Hälfte ihrer Patienten erfolgte. Eine zufriedenstellende Senkung der Beta-Lipoproteide beobachteten Engelberg (19), Hoeflmayr (32) und Robinson (57) im Gegensatz zu Kappert (38), der keine Abnahme der Beta-Lipoproteide unter Dethyronatherapie feststellen konnte.

Die meisten Untersucher empfehlen eine tägliche Dosis, die zwischen 4 mg und 8 mg liegt. Es hat sich gezeigt, dass in diesem Grössenbereich im allgemeinen keine nachteiligen Wirkungen auf den Grundumsatz, das Herz und den Kreislauf auftreten und ausreichende Senkungseffekte erzielt werden können (3, 8, 12, 14, 17, 33, 36, 38, 27, 49, 50, 57, 81). Zu Anfang der Therapie sollten kleine Dosen verabreicht werden, die dann bei unzureichendem Erfolg schrittweise erhöht werden können (6, 75). Es bleibt allerdings fraglich, ob bei Patienten, deren Cholesterinspiegel nicht absinkt, durch Dosissteigerung bessere Therapieergebnisse erzielt werden (75). Moses (47) ist der Ansicht, dass höhere Dosen als 4 mg die cholesterinsenkende Wirkung weder verstärken noch in der Lage sind, den hypocholesterinämischen Effekt wieder herzustellen, wenn das Mittel sich einmal erschöpft hat. Eine Aufteilung der täglichen Dosis dürfte nichts an der Verträglichkeit des Medikamentes bessern. Das Mittel kann ohne Bedenken auf einmal gegeben werden, was die Einhaltung der festgesetzten Dosis erleichtert (49). Als Erhaltungsdosis sollten Gaben von 4 mg (4) bzw. 6 mg (25) völlig ausreichend sein.

Besondere Vorsicht in der Dosierung ist bei Patienten mit Coronarbeschwerden angeraten. Hier sollte eine Anfangsdosis von 2 mg (19, 38, 51) bzw. von 4 mg (13, 29) nicht überschritten werden. Bei guter Verträglichkeit kann das Medikament ebenfalls bis auf 8 mg langsam gesteigert werden. Jepson (35) weist allerdings darauf hin, dass eine Dosis von 5 mg bis 10 mg nicht viel geringer ist als die Dosis von 12,5 mg bis 15 mg, die zu einer Häufung der Angina pectoris Anfälle führt und klinische Anzeichen einer Hyperthyreose hervorruft. Es dürfte äusserst schwierig sein, Symptome dieser Art einzustufen und in rechte Beziehung zu setzen zu den verschiedenen Wirkungsweisen des Medikamentes, da ja auch Placebopräparate ähnliche Erscheinungen mit Zunahme der anginösen Krisen hervorrufen können (11). So ist es nicht erstaunlich, dass die Antworten auf die Frage, inwieweit Dethyrona nun wirklich noch einige kalorigene Aktivität besitzt und sich nachteilig auf die Herztätigkeit auswirkt, so voneinander abweichen. Die Dosis, die zu keiner Grundumsatzsteigerung und Beeinflussung der Herztätigkeit führen soll, wird mit 4 mg (28) und 15 (29), 16 mg (71), angegeben. Viele Autoren beschreiben überhaupt keine oder nur ganz geringe klinische Anzeichen eines gesteigerten Grundumsatzes mit Absin-

ken des Gewichtes und Zunahme des Sauerstoffverbrauches (Starr Angiol 61, Starr Arch int 60, 3, 11, 12, 13, 14, 27, 49, 50, 70, 71). Andere wieder beobachteten ein Ansteigen des Grundumsatzes mit Gewichtsverlust (25, 27) und bei entsprechend hohen Dosen häufigen Lidschlag, Tremor und gehäufte Angina pectoris Anfälle (Jones 36). Kappert (38) berichtet von einem Fall, bei dem der Grundumsatz um 18 % anstieg und das Gewicht um 2,8 kg absank. Jones und Cohen (37) empfehlen deshalb, Dethyrone nur bei Patienten anzuwenden, die frei von Herzsymptomen sind, da Dethyrone kein sicheres Mittel zu sein scheint, die Hypercholesterinämie bei Patienten mit Coronarerkrankungen zu normalisieren (25). Sie zeigten vielfach eine erhebliche Verschlechterung ihrer anginösen Symptome (18, 19, 35, 38, 58, 75). Moses (47) spricht von einer Senkung der Belastungstoleranz, welche Angina pectoris erzeugt. Bereits bei Gaben von nur 4 mg konnte Robinson (57) bei 7 von 16 Patienten mit Angina pectoris einen Anstieg in der Schwere und Häufigkeit ihrer Anfälle beobachten. Durch Absetzen des Medikamentes oder allein durch Verminderung der Dosis können ungünstige Wirkungen dieser Art wieder völlig behoben werden (47a, 32). Diese Angaben widersprechen grundsätzlich jenen Beobachtungen, die weder auf einen Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdruckes noch auf eine Verschlechterung pectanginöser Anfälle hindeuten (3, 38, 70). Vielmehr wird eine allgemeine Besserung der Angina pectoris Krisen durch Dethyrone angegeben (12, 14, 48, 49, 51). Cohen (11) konnte bei 8 Patienten mit anginösen Beschwerden nach verlängerter Therapie eine Besserung ihrer Symptomatologie erreichen, wobei 4 Patienten völlig auf ihren Nitroglycerinbedarf verzichten und 4 weitere ihn einschränken konnten.

Befürchtungen, Dethyrone könnte toxische Wirkungen auf die Leber, die Niere und das Blutbild haben, sind nicht bestätigt worden. Es haben sich weder klinische Zeichen einer Leberschädigung noch sonstige pathologische Veränderungen anderer Organe ergeben (12, 49, 50, 51, 38). Ebenso wenig ist eine Herabsetzung der Zuckertoleranz während der Therapie mit Dethyrone zu erwarten (70). Diabetikern können die entsprechende Insulindosen unverändert weiter gegeben werden (11, 49, 50). Lediglich Cohen (11) berichtet von einem Patienten, bei dem eine vorübergehende Hyperglykämie auftrat, die bei Reduktion der Tagesdosis von 8 mg auf 6 mg aber wieder verschwand.

Ein anderer wichtiger Befund der Dethyrone-medikation hat sich bei Patienten gezeigt, die unter Antikoagulantientherapie stehen. Dethyrone verlängert dabei die Thromboplastinzeit (früher Prothrombinzeit genannt), so dass die Antikoagulantientherapie, die für therapeutische Prothrombinspiegel nötig ist, herabgesetzt werden muss (3, 16, 49, 51, 75, 50). Dieses Phänomen ist reversibel, und nach Ab-

setzen von Dethyrona erreichen die Patienten bereits innerhalb einer Woche ihre alten "Quickwerte" (Prothrombinwerte) wieder (50). Neben der Thromboplastinzeit war auch die Plättchenagglutinationszeit verlängert, der Adhäsionsindex der Thrombozyten vermindert (16) ebenso wie die Prothrombinkonzentration und Faktor VII (52). Patienten, die Dethyrona aber keine Antikoagulantien erhielten, zeigten diese Veränderungen in ihrem Gerinnungssystem nicht (50, 52). Entgegen diesen Berichten, in welchen als verabreichtes Antikoagulans Warfarin angegeben wurde, konnte in anderen Untersuchungen eine entsprechende Dicumarindosis trotz Beigabe von Dethyrona zur Antikoagulantientherapie aufrecht erhalten werden (12, 49). Die Thromboplastinzeit blieb stabil (11). Kappert (38) dagegen, der 3 Patienten ebenfalls mit einem Cumarinpräparat behandelte, musste die Dosis um 75 % erniedrigen. Er konnte aber keine hämorrhagischen Diathesen beobachten. Auf alle Fälle sollte eine Verminderung der Gerinnungsaktivität unter der Behandlung mit Dethyrona bei gleichzeitiger Verabreichung von Antikoagulantien berücksichtigt werden, was zumindest anfangs eine wöchentliche Kontrolle der "Quickwerte" erfordert (50).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass in der internationalen Literatur Einigkeit darüber besteht, dass Dethyrona in der Lage ist, einen erhöhten Serumcholesterinspiegel zu senken. Ob der prozentuale Senkungsgrad in Abhängigkeit von der Höhe des Ausgangswertes vor Therapie steht, ist umstritten, wird aber von der Mehrzahl der Untersucher angenommen. Ebenso besteht keine Einigkeit über die Wirkung des Mittels auf die anderen Blutfette. Spezifische Erscheinungen, die in dieser Hinsicht als unerwünschte Nebenerscheinungen des künstlichen Schilddrüsenhormons Dethyrona anzusprechen wären, wie Steigerung des Grundumsatzes, Herzjagen u.s.w., sind nach Ansicht der meisten Untersucher nur bei Überdosierung zu erwarten. Vorsicht scheint dagegen bei Coronarerkrankten geboten. Die normale Dosierung, bei der im allgemeinen keine Nebenwirkungen zu erwarten sind, liegt zwischen 2-8 mg/die. Das Mittel zeigt keinen oder nur geringgradigen Wirkungsverlust. Toxische Erscheinungen sind bisher nicht beobachtet worden. Die Ergebnisse bei gleichzeitiger Medikation von Antikoagulantien sind unterschiedlich.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. VERWENDETE METHODEN

a. Die Bestimmung des Gesamtcholesterins und freien Cholesterins

im Serum erfolgte nach der Methode von R. Schönheimer und W. M. Sperry (83). Der Anteil des Estercholesterins ergibt sich aus der Differenz von Gesamtcholesterin und freiem Cholesterin.

b. Die Bestimmung des Lipoidphosphors im Serum

erfolgte nach der Methode von C. H. Fiske und Y. Subbarow (82). Die Phosphatidwerte erhält man durch Multiplikation der jeweiligen Lipoidphosphorwerte mit dem Faktor 25.

c. Die Bestimmung der Esterfettsäuren im Serum

erfolgte nach der Methode von W. Appel und K. I. Hansen.

d. Den Neutralfettgehalt des Serums

errechneten wir aus der Summe der Produkte von:

mg% Estercholesterin multipliziert mit 0,765

mg% Lipoidphosphor multipliziert mit 14,25.

Der mg%-Gehalt an Neutralfett ergibt sich aus der Differenz zwischen mg% Esterfettsäuren und der errechneten Summe.

e. Die kolorimetrischen Messungen

führten wir mit dem Photometer Eppendorf aus. Die Ablesungen der einzelnen Werte erfolgte gegen aqua dest. Für alle Bestimmungen hatten wir Parallelwerte und konnten so jedesmal einen Mittelwert errechnen.

f. Die Serum-Eiweiss und Lipoproteidelektrophorese

fürhten wir mit dem von den Beckman Instruments, Inc., Stanford Industrialpark, Palo Alto, Cal. entwickelten Spinco-Papierlektrophorese-System Mod. R durch.

Zur Serum-Proteinanalyse verwendeten wir die Bromphenolblaufärbung in alkoholischer Lösung. Die Serum-Lipoproteide färbten wir mit der Sudanschwarz-Methode an.

g. Statistische Methoden

Die Signifikanz der erzielten Senkungseffekte bestimmten wir mit dem t-Test. Die Unterschiede zweier Erwartungswerte waren wahrscheinlich signifikant für $p < 0,05$, signifikant für $p < 0,01$, und hoch signifikant für $p < 0,001$.

Die Abhängigkeit der Senkungshöhe von der Höhe des Ausgangswertes ermittelten wir mit dem Korrelationskoeffizienten.

2. UNTERSUCHUNGSBEDINGUNGEN

Wir konnten 18 ambulante Patienten über einen Zeitraum von 7-54 Wochen beobachten. 12 davon waren Männer, 6 Frauen. Bei Behandlungsbeginn betrug die Altersspanne 33-66 Jahre; das Durchschnittsalter belief sich auf 53 Jahre. Keiner unserer Patienten gab anamnestiche Anhaltspunkte für eine gestörte Schilddrüsenfunktion. 2 Patienten zeigten als einzigen Befund erhöhte Serumcholesterinspiegel mit mittleren Ausgangswerten von 292 mg% und 312 mg%. 5 Patienten hatten vegetative Kreislaufstörungen zum Teil mit labiler Hypertension. Die Diagnosen von 2 weiteren Patienten lauteten Cholelithiasis mit Hypertonie und chronisch rezidivierende Gastritis. Die restlichen 9 Patienten standen alle wegen cardiovasculärer Beschwerden in Behandlung; 1 Patient litt an peripheren Durchblutungsstörungen mit Coronarinsuffizienz und Hypertonus, ein anderer ebenfalls mit Hypertonus klagte über Angina pectoris Anfälle. Die übrigen 7 Patienten hatten bereits einen Herzinfarkt erlitten und wiesen grössteils neben einer Hypertension gehäufte Belastungsstenocardien auf. 1 Patient aus dieser letzten Gruppe hatte zusätzlich einen Lungentumor, ein anderer walnussgrosse Xanthome im Bereich des Gesässes. Bei der Mehrzahl unserer Patienten war der Serumcholesterinspiegel stark erhöht mit Werten, die zwischen

minimal 225 mg% und maximal 416 mg% lagen. Der mittlere Ausgangswert vor Therapiebeginn betrug $321 \pm 35,4$ mg%. Auch die Bestimmungen der übrigen Serumfette ergaben relativ hohe Werte. Die durchschnittlichen Ausgangswerte betrugen für die Fettsäuren 647 ± 134 mg%, für die Neutralfette 304 ± 125 mg% und für die Phosphatide 337 ± 31 mg%. Die zahlenmässige Verteilung unserer Patienten nach der Höhe ihrer Ausgangswerte ist aus der folgenden Tabelle ersichtlich.

	1. Gruppe	2. Gruppe	3. Gruppe
Gesamt-	250-300 mg%	300-340 mg%	über 340 mg%
Cholesterin	6 Patienten	8 Patienten	4 Patienten
Phosphatide	250-300 mg%	300-340 mg%	über 340 mg%
	3 Patienten	7 Patienten	8 Patienten
Neutralfette	0-200 mg%	200-350 mg%	über 350 mg%
	5 Patienten	8 Patienten	5 Patienten
Fettsäuren	400-550 mg%	550-700 mg%	über 700 mg%
	4 Patienten	10 Patienten	4 Patienten

Unsere Untersuchungen umfassten neben einer vollständigen Anamnese sowie einer detaillierten Körperuntersuchung mit EKG die Bestimmung des Gesamten und Freien Cholesterins mit Berechnung des Estercholesterinanteils, die Bestimmung des Lipoidphosphors der gesamten Esterfettsäuren und die Berechnung der Neutralfette und des Cholesterin/Phosphatid-Quotienten. Ausserdem führten wir eine Protein- und Lipoproteidelektrophorese durch.

Die Serumfette wurden regelmässig im Abstand von 4 Wochen nachuntersucht. Dabei wurden die wichtigsten Untersuchungen vor Therapiebeginn bei jeder dieser Visiten wiederholt. Das Blut wurde morgens bei nüchternem Zustand der Patienten abgenommen und noch am gleichen Tage verarbeitet. Um die Ausgangslage der Lipide festzustellen, mögliche individuelle Spontanschwankungen zu ermitteln und auch ein Mass für die Zuverlässigkeit unserer Messungen zu erhalten, führten wir vor Beginn der Therapie mit Dethyrona wenigstens zwei, in der Mehrzahl der Fälle aber 3-4 Voruntersuchungen durch. Bei 3 Patienten konnten wir allerdings nur über einen Ausgangswert verfügen (siehe Tabelle).

Dethyrona wurde in Tablettenform zu je 2 mg oral verabreicht. Die Anfangsdosis betrug 2-4 mg täglich und wurde bei Verträglichkeit des Medikamentes bis zu 8 mg täglich gesteigert. Die Dauer der Therapie und die Zahl der Untersuchungen waren nicht einheitlich. 4 Patienten konnten nur 2 Monate mit Dethyrona behandelt werden, da sie von sich aus die Therapie ohne zwingende

Gründe frühzeitig abbrechen. Alle Patienten waren bereits seit längerer Zeit angehalten worden, eine fettarme Kost einzuhalten, so dass mit Einsetzen der Medikation von Dethyrona keine Nahrungsumstellung erfolgte.

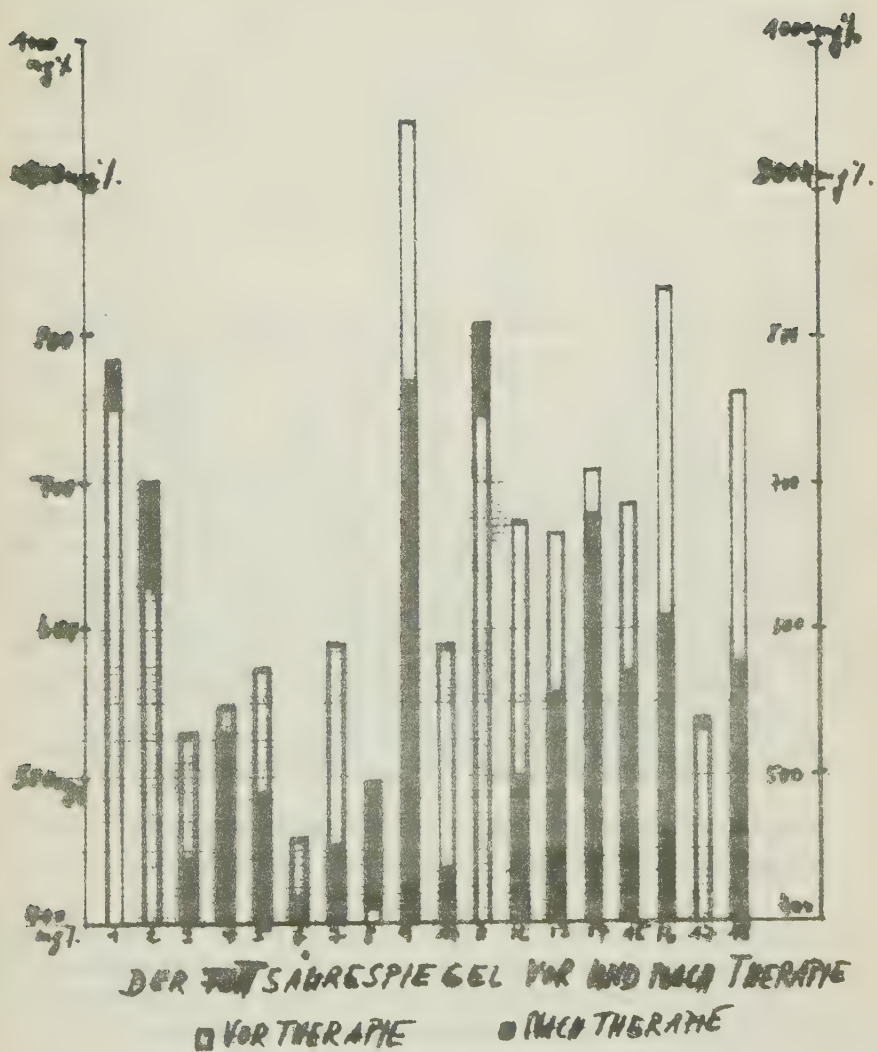
3. DER EINFLUSS VON DETHYRONA

a. Auf den Esterfettsäurespiegel im Serum

Der mittlere Ausgangswert der Esterfettsäuren betrug für unsere 18 Patienten 647 mg%. Die Standardabweichung war 134 mg%. Die absolute Schwankungsbreite reichte von 411 mg% - 946 mg%. Der mittlere Endwert belief sich auf 575 mg%, was einer Senkung von 11 % entspricht bezogen auf den mittleren Ausgangswert.

5 der 18 Patienten zeigten unter der Behandlung mit Dethyrona (Dauer 8-36 Wochen) eine bisweilen starke Erhöhung ihrer Fettsäurewerte im Blut. In einem Fall war innerhalb von 8 Wochen der Spiegel bei einem Ausgangswert von 411 mg% um 85 mg% angestiegen.

Für die 13 Patienten, die eine Abnahme ihres Fettsäuregehaltes im Serum durch Dethyrona erkennen liessen, belief sich die prozentuale Senkung auf 18 %, bezogen auf einen mittleren Ausgangswert, der für diese Patientengruppe bei 658 mg% lag. Der mittlere Endwert war 549 mg%. Der maximal erzielte Senkungseffekt betrug 27 %. Hier war der Fettsäurespiegel in einem Zeitraum von 54 Wochen bei einem Ausgangswert von 834 mg% um 226 mg% abgefallen. Eine Gesetzmässigkeit dieser Befunde, entweder in Abhängigkeit von der Höhe der Ausgangswerte oder von der Dauer der Behandlung oder in Abhängigkeit von anderen Blutfettkonzentrationen konnten wir nicht feststellen. Erwähnenswert erscheint aber, dass hauptsächlich die Patienten, die auf die Behandlung mit keiner oder nur geringgradiger Senkung des Cholesterinspiegels reagiert hatten, auch nur eine geringe Senkung bisweilen sogar starke Erhöhung der Fettsäurewerte erkennen liessen. Die Neutralfett- und Phosphatid-Konzentrationen im Blut dieser Patienten hatten ebenfalls nur geringe Verschiebungen erfahren.



b) Der Einfluss von Dethyrona auf den Neutralfettspiegel im Serum

Der mittlere Ausgangswert der Neutralfette betrug 304 mg%. Die Standardabweichung war 125 mg%. Die absolute Streubreite reichte von 121 mg% - 569 mg%. Unter der Therapie mit Dethyrona war der Neutralfettspiegel auf einen mittleren Endwert von 261 ± 118 mg% abgefallen, was einer Senkung von 13,5 % entspricht. Dieser Senkungseffekt war nicht signifikant. Nach unseren Berechnungen war $p = 0,32$. 6 Patienten hatten zum Teil starke Erhöhungen des Neutralfettspiegels unter der Medikation erfahren. Bei einem Patienten erfolgte in einem Zeitraum von 8 Wochen ein Anstieg um 72 mg% gegenüber einem Ausgangswert von 121 mg%.

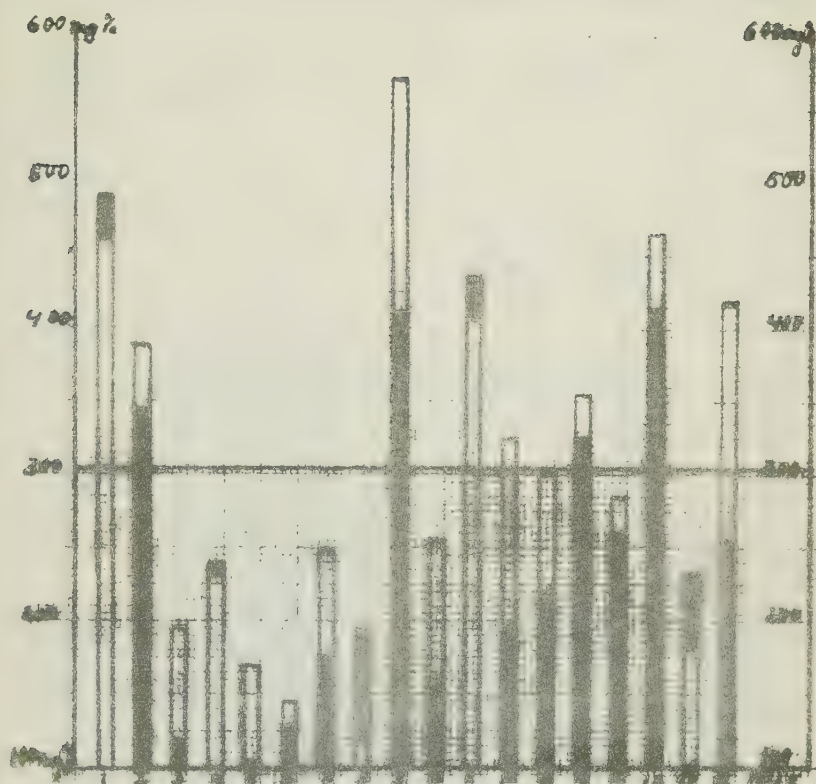
Die übrigen 12 Patienten zeigten eine Senkung von rund 26 % bezogen auf einen mittleren Ausgangswert von 310 mg%. Der mittlere Endwert betrug 229 mg%. Der maximal erreichte Senkungseffekt belief sich auf 42 %. In diesem Fall lag ein ohnedies niedriger Ausgangswert von 169 mg% vor, der während der 15-wöchigen Behandlung bis auf 97 mg% weiter abfiel.

Irgendeine Gesetzmässigkeit in diesen Befunden war auch hier in keiner Hinsicht festzustellen. Manche Patienten mit äusserst hohen Ausgangswerten liessen unter der Therapie eine weitere Steigerung erkennen, während andere, deren Ausgangswerte ohnehin nicht hoch waren, einen weiteren Abfall zeigten. Auch ist wieder zu bemerken, dass vor allem die Patienten mit einer Erhöhung der Neutralfettwerte auf die Therapie mit Dethyrona reagierten, bei denen sowohl das Cholesterin als auch die anderen Blutfette gar nicht oder nur geringfügig gesenkt worden waren.

c. Der Einfluss von Dethyrona auf die Serumphosphatide

Die Phosphatidwerte unserer Patienten hatten eine absolute Streubreite von 285 mg% - 384 mg%. Der mittlere Ausgangswert lag bei 337 mg%. Die Standardabweichung war 31 mg%. Unter der Therapie mit Dethyrona ergaben die Kontrolluntersuchungen im Mittel ein Absinken der Phosphatidwerte um 6,5 % vom Ausgangswert. Der mittlere Endwert betrug $316 \pm 31,5$ mg%. Nach dem t-Test ist dieser Senkungseffekt nicht mehr signifikant: p war 0,058 und somit grösser als 0,050.

Bei 4 Patienten hatten sich die Phosphatidwerte unter der Behandlung erhöht. Der maximale Anstieg betrug 37 mg% bei einem Ausgangswert von bereits 330 mg%. Gleichzeitig war der Cholesterinspiegel angestiegen. Auch die an-



DER PHOSPHATIDSPIEGEL VOR UND NACH THERAPIE

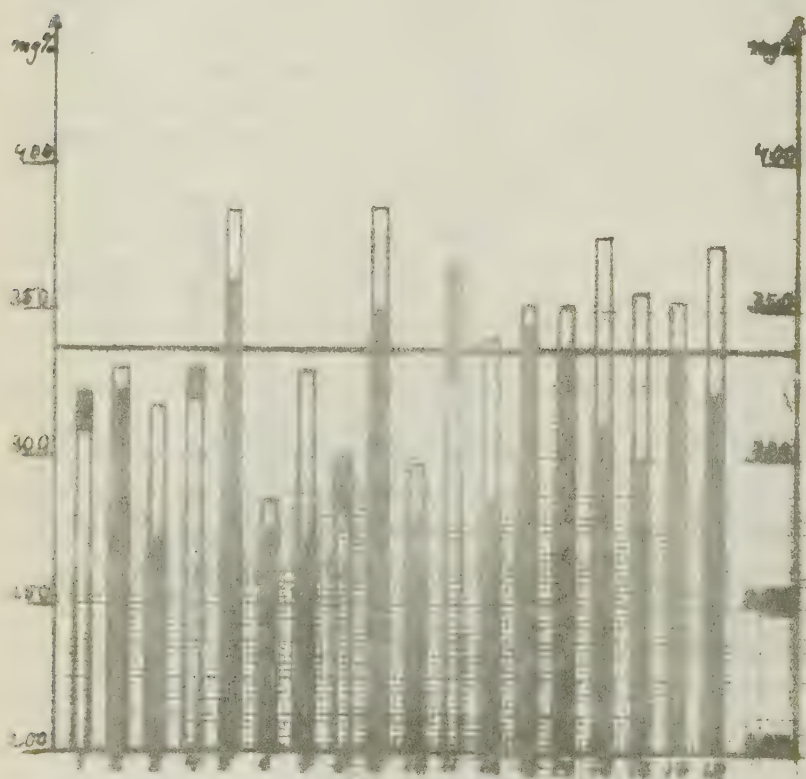
□ VOR THERAPIE ■ NACH THERAPIE

deren Blutfette hatten bei 3 dieser Patienten eine Erhöhung ihrer Werte unter der Therapie erfahren.

Bei den übrigen 14 Patienten konnte der Phosphatidspiegel um 0,5 gesenkt werden. Der mittlere Ausgangswert von 345 mg% fiel auf durchschnittlich 312 mg% ab. Eine maximale Senkung von 65 mg% wurde bei einem Ausgangswert von 375 mg% erzielt.

Der Cholesterin-Phosphatid-Quotient betrug für unsere 18 Patienten im Mittel 0,95. Nur 4 Patienten, von denen 3 cardiovasculäre Beschwerden mit Angina pectoris Anfällen aufwiesen, hatten einen Quotienten, der grösser als 1 war.

Unter der Therapie fiel der Quotient auf 0,91 ab und blieb nach 3-monatigem Absetzen des Medikamentes nahezu unverändert.



DER PHOSPHATSPIEGEL VOR UND NACH THERAPIE
 □ VOR THERAPIE ▨ NACH THERAPIE
 ——— REFERENZ-ANGABENWERT VOR THERAPIE

d. Der Einfluss von Dethyrona auf das Gesamt- Freie- und Estercholestrin im Serum

Wir konnten bei 16 unserer 18 Patienten eine Senkung des Serumcholesterinspiegels durch Dethyrona erzielen. Die Werte zeigten vor der Therapie eine absolute Streubreite von 255 mg% - 416 mg%. Der mittlere Ausgangswert lag bei

321 mg%. Die Standardabweichung war 35,4 mg%. Rund 62 % des Gesamtcholesterins vor der Therapie war Estercholesterin, der Rest Freies Cholesterin.

Unter der Therapie mit Dethyrona sanken die Gesamtcholesterinwerte im Mittel um 10 % des Ausgangswertes ab auf einen mittleren Endwert von $288 \pm 35,6$ mg%. Dieser Senkungseffekt war signifikant. Nach unseren Berechnungen ergab sich für $p = 0,007$.

Das Verhältnis Freies Cholesterin - Estercholesterin hatte sich geringfügig zugunsten des Estercholesterinanteils verschoben. Das Estercholesterin war im Mittel um 9,6 %, das Freie Cholesterin um 11,4 % des Ausgangswertes abgefallen. Das entspricht einer Senkung von 19 mg% beim Estercholesterin und 14 mg% beim Freien Cholesterin. Der Estercholesterinanteil hat damit um rund 2 % zugenommen. Hierzu sei gesagt, dass gerade bei Patienten, die unter der Therapie eine starke Senkung ihrer Gesamtcholesterinwerte aufwiesen, das Freie Cholesterin anstieg, während bei Patienten, die nur eine geringfügige Senkung des Gesamtcholesterinspiegels zeigten, das Estercholesterin anstieg. Die genauen Ergebnisse sind aus den Tabellen zu entnehmen.

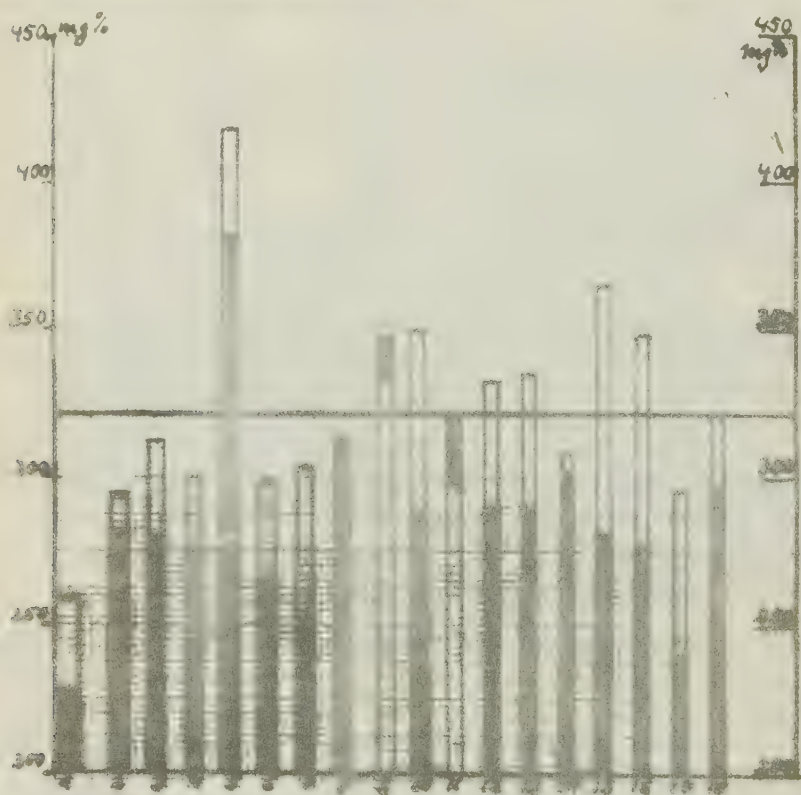
2 unserer Patienten zeigten eine Erhöhung der Serumcholesterinwerte unter der Behandlung. Bei Ausgangswerten von 297 mg% und 335 mg% lag ein Anstieg von 24 mg% im ersten und 12 mg% im zweiten Fall vor.

Für die 16 Patienten, deren Cholesterinwerte abfielen, ergab sich eine Senkung von 12 %. Bei einem gleichen Ausgangswert von 321 mg% betrug der mittlere Endwert 282 mg%. Dabei sank das Estercholesterin von 202 mg% um 24 mg% (= 12 %), das Freie Cholesterin von 119 mg% um 15 mg% (= 12,6 %). Die maximale Senkung betrug 23 %. Hier konnte der Ausgangswert von 365 mg% um 82 mg% erniedrigt werden. Im Vergleich mit den Reaktionen der anderen Serumfette auf die Therapie mit Dethyrona zeigen diese Ergebnisse, dass die Senkungserfolge der einzelnen Serumcholesterinwerte weniger stark voneinander abweichen und ein einheitlicheres Gesamtbild ergeben.

Erwähnenswert erscheint uns noch ein 53 Jahre alter Patient, der 4 Jahre vor Therapiebeginn einen Herzinfarkt erlitten hatte. Mit der Verabreichung von Dethyrona stiegen die Werte aller Blutfette stark an und gingen nur nach Erhöhung der Dosis von 4 mg auf 6 mg langsam wieder zurück. Von diesem Rückgang waren vorwiegend die Neutralfette, Fettsäuren und Phosphatide betroffen, nicht das Cholesterin, so dass der Cholesterin/Phosphatid-Quotient unter der Therapie anstieg, um nach Absetzen des Medikamentes allmählich wieder kleiner zu werden, bei langsamem Anstieg aller Werte. Das Freie Cholesterin hatte sich von 34 % auf 44,5 % erhöht. Bei einem anderen Patienten konnten wir beob-

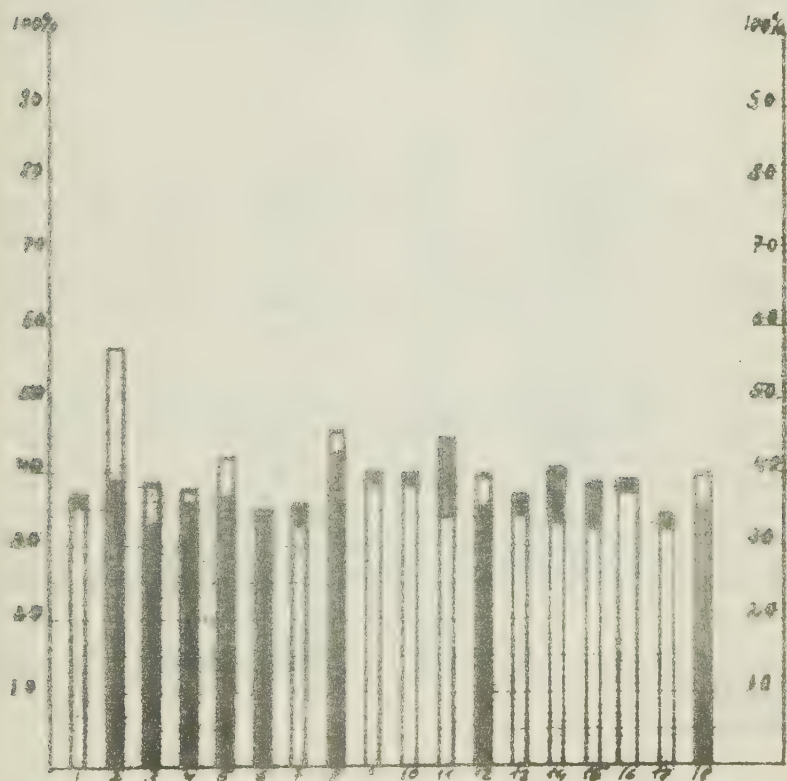
achten, dass 57 % des Gesamtcholesterins als Freies Cholesterin vorlag, der Estercholesterinanteil also nur 43 % betrug. Nach 8-wöchentlicher Medikation mit Dethyrona normalisierten sich die Verhältnisse. 61 % waren Estercholesterin, der Rest Freies Cholesterin. Das Gesamtcholesterin war unter der Therapie nur um 45 mg% gesenkt worden.

Eine Abhängigkeit der Höhe der Senkung von der Höhe des Ausgangswertes vor der Therapie konnten wir nicht in deutlichem Masse feststellen. Der Korrelationskoeffizient (r) zwischen Ausgangswert und Endwert belief sich auf 0,46, was eine Abhängigkeit der Senkungshöhe von der Höhe der Ausgangswerte vermuten, jedoch nicht statistisch sichern lässt.



CHOLESTERINWERT VOR UND NACH THERAPIE
 □ VOR THERAPIE □ NACH THERAPIE
 — MITTLERER ANFANGSWERT VOR THERAPIE

DER PROZENTUALE ANTEIL DES FREIEN CHOL.
AM GESAMTCHOLESTERIN
□ VOR THERAPIE ■ NACH THERAPIE



Name	Geschlecht	Alter	Diagnose	Behandlungsdauer	Behandlungsdosis	Ausgangswerte	Bestimmungen
H.	o	66	Hypertonie Coronarinsuff.	36 Wo.	4 mg	4	8
K.	o	36	o. B.	8 Wo.	4 mg	1	2
F.	♀	51	Hypertonie	7 Wo.	4 mg	2	1
G.	o	54	Cor nervosum	23 Wo.	4-6	4	4
L.	o	39	VW-Infarkt, Rez. Infarkt Xantomatosis	15 Wo.	4-6	4	2
H.	♀	65	Hypertonie Angina Pect.	21 Wo.	2-3	2	3
G.	o	63	HW-Infarkt Lungentumor	22 Wo.	4-3	3	6
G.	o	53	o. B.	8 Wo.	4-6	1	2
K.	o	54	Gastritis	17 Wo.	6-8	3	3
W.	o	48	HW-Infarkt Stenocarditis	14 Wo.	4-8	3	2
B.	o	53	VW-Infarkt	21 Wo.	4-6	3	2
Z.	♀	61	HW-VW-Infarkt	11 Wo.	4-6	2	2
M.	o	62	Hypertonie HW-Infarkt	33 Wo.	4-6	3	7
Sch.	o	33	HW-Infarkt	25 Wo.	6-8	3	5
H.	♀	56	Hypertonie	31 Wo.	4-6	2	6
K.	o	56	Veg. Kreislaufstörung	54 Wo.	2-8	1	9
M.	♀	56	Veg. Kreislaufstörung	25 Wo.	4-6	3	5
N.	♀	54	Hypertonie, Cholelithiasis	29 Wo.	4	2	6

M = Mittelwerte

St = Standardabweichung

Mittlere Ausgangswerte vor und Endwerte nach Therapie in mg%												
Fettsäuren		Neutralfette		Phosphat.		Gesamt-Cholesterin		Ester-Cholesterin		Freies-Cholesterin		
A	E	A	E	A	E	A	E	A	E	A	E	
755	782	459	479	310	321	255	227	166	144	89	83	
630	700	343	383	332	324	292	282	126	173	166	109	
527	443	195	118	322	330	313	281	193	189	120	92	
546	528	236	237	319	274	300	273	187	175	113	98	
572	489	168	97	382	363	416	380	242	241	174	139	
457	414	145	126	285	276	296	265	193	175	103	90	
590	443	246	176	330	269	306	254	205	163	101	91	
411	496	121	193	285	300	312	311	167	179	145	132	
946	771	569	412	384	351	335	347	205	208	130	139	
590	437	258	153	295	276	350	273	215	169	135	108	
748	808	409	431	330	367	297	321	196	178	101	143	
673	500	324	196	340	286	333	289	201	187	132	102	
665	556	299	220	353	347	336	289	212	182	124	107	
709	678	352	327	352	338	306	301	204	179	102	122	
685	570	281	260	375	310	365	283	246	174	119	109	
834	608	464	413	356	299	348	277	218	169	130	108	
532	537	179	228	353	337	292	239	198	157	94	82	
761	576	416	254	371	320	321	292	194	187	127	105	
M	647	575	304	261	337	316	321	288	198	179	123	109
St	134		125	118	31	31,5	35,4	35,6				
t			1,057		2,026		2,77					
p			0,32		0,058		0,007					

e) Der Einfluss von Dethyrone auf die Serum-Lipoproteide

Bei 12 unserer insgesamt 18 Patienten konnten wir zusätzlich eine Lipoprotein-Papierelektrophorese durchführen. Im Mittel betrug der prozentuale Anteil der Alpha-Lipoproteide 11,7 %, der Beta-Lipoproteide 88,3 %. Die Einzelwerte sind aus der Tabelle zu entnehmen. Unter der Therapie stiegen die Alpha-Lipoproteinwerte geringfügig um 1,4 % an, um im Mittel einen Wert von 13,1 % zu erreichen. Allerdings konnten wir bei einigen unserer Patienten beobachten, dass auch nach Absetzen des Medikamentes der prozentuale Anteil der Alpha-Lipoproteide weiter langsam zunahm. Wenn die Behandlung mit Dethyrone auch keine nennenswerte Verschiebung zugunsten des Alpha-Lipoproteinanteils erkennen liess, so fällt doch auf, dass besonders bei jenen Patienten, die sehr niedrige Alpha-Lipoproteinwerte aufwiesen, ein Anstieg dieser Fraktion unter der Therapie erfolgte. In einem Fall erhöhten sich die Alpha-Lipoproteinwerte von 3,7 % auf 16,7 %.

Bei 2 unserer Patienten sanken die Alpha-Lipoproteinwerte unter der Therapie ab. Einer dieser Patienten wies gleichzeitig einen Anstieg des Cholesterinspiegels auf. Bei dem anderen Patienten hatten sich die Fettsäure- und Neutralfette erhöht.

Einzelwerte der Lipoproteid-Papierelektrophorese

Name	Alter	Geschlecht	Diagnose	Alpha-Lipoproteide in %	
			leichter Hypertonus	vor Therapie	nach Therapie
M.	62	männl.	Herzinfarkt	16,1	21,0
R.	54	männl.	chron. Gastr.	8,1	7,4
N.	54	weibl.	Cholelithiasis Hypertonus	10,4	11,3
S.	33	männl.	Herzinfarkt	8,5	13,3
G.	63	männl.	Herzinfarkt Lungentumor	12,1	13,7
M.	56	weibl.	veg. Kreis- laufstörung	32,9	17,5
H.	66	männl.	Hypertonus u. periphere Durchblutungs- störungen Coronarinsuff.	9,8	10,5
H.	56	weibl.	lab. Hypertonus	5,9	8,4
G.	53	männl.	o.B.	3,7	16,7
H.	65	weibl.	Hypertonus Angina pect.	14,6	15,3
K.	56	männl.	veg. Kreis- laufstörung	9,6	9,9
G.	54	männl.	Cor.nervosum veg. Kreis- laufstörung	8,7	12,1

f. Der Einfluss von Dethyrona auf die Serum-Eiweisse

Bei 15 unserer 18 Patienten konnten wir eine Serum-Eiweiss-Papierelektrophorese durchführen. Wir fanden die Albumine und Alpha-1-Globuline im Bereich der Norm liegend, die Alpha-2-Globuline an der unteren Grenze der Norm liegend. Lediglich die Beta-Globuline konnten als leicht erhöht angesehen werden.

Während der Medikation von Dethyrona konnten wir keine Veränderungen der Serumproteine feststellen.

Mittelwerte der Eiweisselektrophorese vor, während und nach der Medikation von Dethyrona
in %

	vor	während	nach
Albumine	56,9	56,6	54,9
Alpha-1-Glob.	4,7	4,9	5,2
Alpha-2-Glob.	10,2	10,4	10,7
Beta-Glob.	13,5	13,6	14,4
Gamma-Glob.	14,7	14,5	14,0

4. VERGLEICH DER FETTWERTE NACH KURZ- UND LANGZEITTHERAPIE

In der folgenden Tabelle ist eine Gegenüberstellung der Ausgangswerte vor Beginn der Therapie, der Kontrollwerte nach 5-wöchentlicher Medikation von Dethyrona und der Endwerte nach mehrmonatigem Verabreichen des Medikamentes unternommen worden. Wir haben jene Patienten, die auf die Behandlung mit Dethyrona hin keinen Abfall ihrer Lipidwerte erkennen liessen, in dieser Aufstellung nicht berücksichtigt, da es darum ging, allein die Senkungseffekte nach kürzerer und länger fortgesetzter Therapie miteinander zu vergleichen.

	Ges. Chol.	Freies Chol.	Ester- Chol.	Phosphat.	Neutralfette	Fetts.
Ausgangswert	321	119	202	345	310	658
nach 5 Wo.	278	100	178	295	207	500
Endwerte in mg%	282	104	178	312	229	549

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, liegen die Werte nach 5-wöchentlicher Medikation für das Estercholesterin in gleicher Höhe mit dem Endwert der Langzeittherapie, für das Gesamtcholesterin und das Freie Cholesterin geringfügig niedriger als die Werte nach mehrmonatiger Verabreichung von Dethyrona. Dagegen sind die Phosphatide und vor allem die Neutralfette und Fettsäuren

unter der länger fortgesetzten Behandlung wieder angestiegen, ohne jedoch ihre Ausgangswerte wieder zu erreichen. Dazu muss folgendes gesagt werden: während der ersten 5 Wochen erhielten alle Patienten einheitlich 4 mg Dethyrone täglich mit Ausnahme von 2 Patienten, die 2 mg bzw. 6 mg tgl. bekamen. In der Folgezeit erhöhten wir die Dosis bei den meisten Patienten auf 6 mg tgl., bei einigen sogar auf 8 mg tgl.

Trotz dieser Dosiserhöhung lagen im Vergleich mit der Kurzzeitbehandlung von 5 Wochen keine besseren Senkungsergebnisse vor. Für die Phosphatide, Neutralfette und Fettsäuren war sogar eindeutig ein Anstieg abzulesen. Diese Beobachtungen lassen einen geringen Wirkungsverlust nach mehrmonatiger Verabreichung des Medikamentes vermuten, der möglicherweise durch eine entsprechende Dosiserhöhung, zumindest was das Cholesterin betrifft, ausgeglichen werden kann.

Auch bei Patienten, die unter der Therapie mit Dethyrone keine Senkung ihrer Cholesterinwerte zeigten, war zwischen Kurz- und Langzeittherapie kein Unterschied festzustellen.

.

5. NACHUNTERSUCHUNGEN

Nachdem wir die Medikation von Dethyrone bei 17 unserer 18 Patienten eingestellt hatten, führten wir 3 Monate später eine Kontrolluntersuchung durch. Dabei hat die Gegenüberstellung der Mittelwerte nach Absetzen des Medikamentes mit den mittleren Endwerten der Therapiezeit ergeben, dass für alle Lipide ein erneuter Anstieg erfolgt war. Die Serumphosphatide hatten sogar einen Wert erreicht, der höher lag als der Ausgangswert vor Therapiebeginn. Nur das Estercholesterin war abgefallen, so dass sich das Verhältnis Freies Cholesterin-Estercholesterin mehr zugunsten des Freien Cholesterins verschoben hatte. Bei 5 Patienten war trotz starkem Anstieg des Gesamtcholesterins das Estercholesterin weiter abgesunken, so dass hier der Anteil des Freien Cholesterins besonders zugenommen hatte.

	Fetts.	Neutralf.	Phosphat.	Ges. Chol.	Ester- Chol.	Freies Chol.
Ausgangs- werte vor Therapie	647	304	337	321	198	123
mittl. End- werte der Therapiezeit	575	261	316	288	179	109
Mittelwerte n. 3-monati- ger Therapie- unterbrechung	605	276	344	307	173	134

Der Cholesterin/Phosphatidquotient war im Durchschnitt nahezu gleich geblieben. 3 Patienten zeigten allerdings einen Anstieg des Quotienten von Werten unter 1 auf Werte über 1.

Die Lipoproteide hatten nur eine geringgradige Verschiebung in den Bereich der Betalipoproteide erfahren.

Die Reaktionen von 3 Patienten auf die Therapie mit Dethyrona seien nochmals gesondert herausgestellt. Bei einem dieser Patienten, der unter der Therapie für alle Blutfette bis auf das Gesamte- und Freie Cholesterin einen Anstieg zeigte, ergab die Kontrolluntersuchung nach Absetzen des Medikamentes, dass alle Blutfette mit Ausnahme der Phosphatide wieder abgesunken waren. Die Werte für das Gesamte- und Freie Cholesterin lagen sogar unter den durch Therapie geringfügig herabgesetzten Werten.

Ähnliches war bei dem zweiten Patienten zu beobachten, der ebenfalls unter der Therapie für alle Blutfette bis auf das Estercholesterin eine Erhöhung aufwies. Nach Absetzen des Medikamentes waren auch hier die Blutfette wieder abgesunken mit Ausnahme des Freien Cholesterins. Dafür waren die Estercholesterin- und Fettsäurewerte kleiner als der durch Therapie erzielte Wert bzw. der ursprüngliche Ausgangswert.

Der dritte Patient hatte unter der Therapie relativ gute Senkungserfolge gezeigt. Auch hier waren die Werte für das Gesamte- und Estercholesterin, die Fettsäuren und Neutralfette trotz Einstellung der Dethyronamedikation weiter abgesunken, das Freie Cholesterin und die Phosphatide in gleicher Höhe geblieben.

6. NEBENERSCHEINUNGEN UNTER DER THERAPIE MIT DETHYRONA

Unerwünschte Nebenwirkungen, die unter der Therapie mit Dethyrona beobachtet worden waren, wie Symptome eines gesteigerten Grundumsatzes mit Gewichtsabnahme, Nervosität, Tremor, Schweissausbrüchen, Schlafstörungen und Häufung pectanginöser Anfälle konnten wir allgemein nicht feststellen.

Das Gewicht blieb bei allen unseren Patienten während der gesamten Therapiezeit konstant. Ebenso zeigten die mehrfach durchgeführten EKG-Kontrollen keine Veränderungen.

Bei 2 unserer Patienten setzten wir das Medikament allerdings kurzzeitig ab. Im ersten Fall klagte der Patient über Kopfschmerzen. Bei Gaben von 8 mg stellten sich Herzurruhe mit schnellem Puls und Schlafstörungen ein. Gleichzeitig machte sich eine starke Neigung zum Auftreten blauer Flecken bemerkbar. Dies ist aber sicherlich auf die zusätzliche Verabreichung von Marcumar zurückzuführen, die der Patient zur Thromboseprophylaxe erhielt. Nachdem wir die Dosis auf die Hälfte herabgesetzt hatten, verschwanden alle diese Symptome sofort.

Bei einem anderen Patienten trat während der Therapie ein urticarieller Hautausschlag unbekannter Ursache auf, wahrscheinlich eine allergische Reaktion. Wir setzten daraufhin das Medikament einen Monat lang ab. Bei erneuten Gaben von Dethyrona in gleicher Dosierung blieben die Hauterscheinungen aus, so dass es zweifelhaft erscheint, ob sie in ursächlichem Zusammenhang mit der Verabreichung von Dethyrona standen.

Zwei Tage vor Abschluss der Dethyronamedikation erlitt einer unserer Patienten einen Rezidivinfarkt. Dieser Patient hatte vor Beginn der mehrmonatigen Therapie die höchsten Serumcholesterinwerte. Unter der Therapie war das Gesamtcholesterin um 9 % des Ausgangswertes abgesunken. Für die Fettsäuren und Neutralfette konnten sogar sehr gute Senkungserfolge erreicht werden. Der Cholesterin-Phosphatid-Quotient war von 1,12 auf 0,90 abgefallen. Kurz vor dem Reinfarkt hatten sich die Werte für das Gesamt- und Freie Cholesterin erhöht, die Phosphatidwerte dagegen erniedrigt, so dass der lipolytische Quotient wieder grösser wurde als 1.

7. DISKUSSION

Dethyrona fördert als Thyroxinisomeres unmittelbar den oxydativen Abbau des Cholesterins durch die Leber und führt so zu einer gesteigerten Ausscheidung seiner Abbauprodukte über die Gallenwege und den Darm. Neben dieser direkten Beeinflussung des Cholesterinumsatzes erscheint Dethyrona weniger geeignet, auch den Serumgehalt der übrigen Blutfette herabzusetzen, da es ja nicht primär in ihren Transportmechanismus eingreift (19).

So waren die erzielten Senkungseffekte bei unseren 18 Patienten weder für die Neutralfette noch für die Phosphatide im t-Test signifikant. Auch war die Wirkung von Dethyrona auf diese Serumpfette sehr unterschiedlich. Besonders bei den Fettsäure- und Neutralfettbestimmungen fiel auf, dass im Bereich der Norm liegende Werte teilweise absanken, dagegen bereits stark erhöhte Werte in einzelnen Fällen weiter anstiegen. Irgendeine Gesetzmässigkeit der Senkungsergebnisse entweder in Abhängigkeit von der Höhe der Ausgangswerte oder von der Therapiedauer oder in Abhängigkeit von anderen Blutfettkonzentrationen war nicht festzustellen.

Die Senkung der Phosphatidwerte ging der Senkung der Cholesterinwerte in etwa parallel. Der prozentuale Abfall war geringer, so dass der Cholesterin/Phosphatidquotient unter der Dethyronamedikation kleiner wurde.

Ein einheitlicheres Gesamtbild ergab die Herabsetzung der einzelnen Cholesterinwerte. Wir konnten zwar die von anderen Autoren angegebenen Senkungsgrade von 25-30 % (siehe S. 14/15) nicht erreichen, doch war der von uns erzielte prozentuale Abfall von 10 % im t-Test signifikant. Das Verhältnis Estercholesterin ~ Freies Cholesterin war geringfügig zugunsten des Estercholesterinanteils verschoben worden. Bei Betrachtung der Einzelergebnisse fällt jedoch auf, dass bei geringer Senkung des Gesamtcholesterins das Freie Cholesterin ansteigt. Eine Abhängigkeit der Senkungshöhe von der Höhe des Ausgangswertes vor der Therapie konnten wir nicht in deutlichem Masse feststellen. Patienten mit Coronarbeschwerden hatten in gleicher Weise auf die Therapie mit Dethyrona reagiert wie solche Patienten, die frei von anginosen Symptomen waren.

Die Lipoproteidbestimmungen ergaben vor Therapie relativ niedrige Alpha1ipoproteidwerte, bei entsprechend höheren Beta1ipoproteidwerten. Diese Veränderung des Lipoproteidspektrums war bei einigen Patienten beträchtlich. Unter der Therapie änderten sich diese Verhältnisse nur geringfügig in Richtung auf den Normbereich hin.

Die Eiweisselektrophorese ergab vor Beginn der Therapie im Bereich der Norm liegende Verhältnisse, die durch das Medikament Dethyrona nicht beeinflusst wurden.

Ein Vergleich zwischen den Kontrollwerten nach 5-wöchentlicher Medikation von Dethyrona und den Werten nach mehmonatigem Verabreichen des Medikamentes hat für die Langzeittherapie keine besseren Senkungserfolge ergeben, obwohl die Dosis von 4 mg auf 6-8 mg erhöht worden war. Für die Phosphatide, Neutralfette und Fettsäuren war eindeutig ein Anstieg abzulesen. Diese Beobachtungen lassen einen Wirkungsverlust des Medikamentes bei länger fortgesetzter Therapie vermuten, der möglicherweise durch eine entsprechende Dosiserhöhung, zumindest was das Cholesterin betrifft, ausgeglichen werden kann.

Unerwünschte Nebenerscheinungen konnten wir generell nicht feststellen. Bei einem Patienten setzten wir das Medikament kurzzeitig ab, nachdem ein urtikarieller Hautausschlag aufgetreten war, der aber nicht in ursächlichem Zusammenhang mit der Dethyronamedikation stehen dürfte. In einem anderen Fall liessen die aufgetretenen Herzaaffektionen nach Verminderung der Dosis sofort nach. Wichtig erscheint uns vor allem zu erwähnen, dass wir keine Häufung der Angina pectoris Anfälle bei unseren Patienten beobachten konnten. Sogar ein Patient, der kurz vor Therapieende einen Rezidivinfarkt erlitten hatte, hatte auf die Dethyronamedikation ohne Verschlechterung seiner anginösen Symptome und mit relativ guten Senkungserfolgen angesprochen.

Die Nachuntersuchungen nach 3-monatigem Absetzen des Medikamentes ergaben, dass für alle Lipide ein erneuter Anstieg erfolgt war. Der Serumphosphatidspiegel lag sogar höher als der Ausgangswert vor Therapiebeginn. Das Verhältnis Freies Cholesterin - Estercholesterin war bei Erhöhung der Gesamtcholesterinwerte von einem starken Abfall des Estercholesterinanteils gekennzeichnet. Die Lipoproteide hatten sich wieder mehr zugunsten der Betalipoproteidfraction verschoben.

Diese allgemeinen Beobachtungen sprechen für die Wirksamkeit des Medikamentes. An dieser Stelle sollte aber betont werden, dass es äusserst schwierig ist, auch bei exakt durchgeführten Laboruntersuchungen die Wirkung eines Medikamentes als Erfolg oder Misserfolg einer Therapie am Menschen zu beurteilen. Ganz abgesehen von den Fehlerquellen in den Bestimmungsmethoden selbst ist die individuelle Antwort des Organismus verschiedener Patienten auf eine Therapie von einer Vielzahl von Gegebenheiten mitbestimmt (70). Das gilt ganz besonders für das Verhalten der Serumfette (7) und ebenso für die Wirksamkeit eines Schilddrüsenhormons im Organismus.

Wir konnten z.B. 2 Patienten beobachten, die auf die Behandlung mit Dethyro-

na mit keiner oder nur geringgradiger Senkung des Cholesterinspiegels reagiert hatten und gleichzeitig einen Anstieg aller übrigen Serumfette erkennen liessen. Erst nach Absetzen des Medikamentes waren die Werte in beiden Fällen wieder abgesunken. Bei anderen Patienten konnten wir einen isolierten Cholesterinanstieg oder einen Anstieg der Phosphatide teilweise mit gleichzeitiger Erhöhung der Fettsäuren und Neutralfette unter der Therapie feststellen. Bei einem weiteren Patienten, der unter der Dethyronamedikation gute Senkungsergebnisse aufwies, sanken die Lipidwerte auch noch nach Absetzen des Medikamentes ab. Diese Beobachtungen zeigen, dass nicht in jedem Fall Untersuchungsergebnisse in einen kausalen Zusammenhang mit der Wirkung eines verabreichten Medikamentes gebracht werden können. Aus diesem Grunde möchten wir die von uns angeführten Ergebnisse mit aller Vorsicht betrachtet wissen. Dethyrona scheint nach unseren Untersuchungen geeignet, einen erhöhten Cholesterinspiegel zu senken und weniger erfolgreich in der Behandlung erhöhter Fettsäure-Neutralfett- und Phosphatidspiegel.

8. ZUSAMMENFASSUNG

- 1) Es wurden 18 Patienten über einen Zeitraum von 7-54 Wochen mit Dethyrona behandelt.
- 2) Die Herabsetzung der Fettsäure-Neutralfett- und Phosphatidwerte war unterschiedlich und im t-Test nicht signifikant.
- 3) Der Cholesterinspiegel konnte um 10 % des Ausgangswertes gesenkt werden. Dieser Senkungseffekt war im t-Test signifikant. Eine Abhängigkeit der Senkungshöhe von der Höhe des Ausgangswertes ist anzunehmen.
- 4) Die Lipoproteide konnten unter der Therapie geringfügig zugunsten der Alphalipoproteidfraktion verschoben werden.
- 5) Dethyrona war ohne Einfluss auf die Eiweissfraktionen.
- 6) Die Langzeittherapie hat im Vergleich mit der 5-wöchigen Kurzzeittherapie einen Wirkungsverlust ergeben, der durch Dosissteigerung, was das Cholesterin betrifft, ausgeglichen werden kann.
- 7) Nebenerscheinungen, vor allem Häufung von Angina pectoris Anfällen konnten wir nicht beobachten.

Mein Dank gilt meinem verehrten Doktorvater, Herrn Prof. Dr. G. Schimert, für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Herzlich danken möchte ich auch Herrn Dr. E. Schwalb für seine freundliche Hilfe während des Entstehens meiner Arbeit.

D. LITERATURVERZEICHNIS

1. AHRENS, E.H. und KUNKEL, H.G.:
The stabilisation of serum lipid emulsins by serum phospholipids.
J.exp.Med.90, 409 (1949)
2. ANITSCHKOW, N.:
Über die Atherosklerose beim Kaninchen und über deren Entstehungsbedingungen.
Beitr.path.Anat.59, 306 (1914)
3. BERNHEIM, C., FORSTER, G., LÜTHY, E. und PLANTA, F.:
Die Behandlung von Hypercholesterinämie, Hyperlipämie und tuberöser Xanthomatosis mit D-Thyrosin.
Schweiz.Med.Wschr.93, 6, 238-42 (9.Febr.63)
4. BERNICK, S., PATEK, P.R.:
The effect of cholesterol feeding on the morphology of selected endocrine glands.
Arch.Path.72, 321-330 (1961)
5. BERNICK, S., PATEK, P.R., ERSHOFF, B.H. and WELLS, A.:
Effect of cholesterol feeding on the thyroid gland and vascular structure of the rabbit, guinea pig, hamster and rat.
Amer.J.Path.41 : 661-77 (Dec.62)
6. BEST, M.M. and DUNCAN, C.H.:
Effects of cholesterol-lowering drugs on serum triglycerides.
Jama 187 : 37-40 (Jan.64)
7. BILLINGS, F.T.:
Variability of serum cholesterol in hypercholesteremia.
Arch.int.Med.110 (1962)
8. BOYD, G.S. and OLIVER, M.F.:
The effect of certain thyroxine analogues on the serum lipids in human subjects.
J.Endocr.21 : 33 (1960)
9. BOYD, G. S. and OLIVER, M.F.:
The effect of thyroxine analogues on lipid and lipoprotein metabolism.
Schweiz.Akad.med.Wiss.13 : 284 (1957)

10. BÜCHNER, F.:
Allgem. Pathologie,
Urban-Schwarzenberg, München-Berlin (1956)
11. COHEN, B.M.:
One year of sodium dextro-thyroxine therapy for hypercholesterolemia.
Angiol. 13 : 69 (1962)
12. COHEN, B.M. and BINDELGLASS, J.L.:
Langzeitbehandlung der Hypercholesterinämie mit Natrium-D-Thyroxin (Dethyrona).
Med. et Hyg. 19, 464-465 Nr. 506 (1961)
13. CUTHBERTSON, W.F., ELCOATE, P.V., IRELAND, D.M., MILLS, D.C.B. and SHEARLEY, P.:
Effect of compounds relates to thyroxine on serum and liver cholesterol and on atherosclerosis and heart weights in rats and mice,
J. Endocr. 21, 45 (1960)
14. DAVIS, O., SLOAN, N., BECK, Ch. and BERGAL, M.:
Beobachtungen über die Beziehung zwischen Atherosklerose, Hyperlipämie und D. Thyroxin.
Med. et Hyg. 19, 455-8 (1961)
15. DAWBER, T.R., KANNEL, W.B., REVOTSKIE, N., STOKES, J., KAGAN, A. and GORDON, T.:
Some factors associates with the developement of coronary heart disease. Six years follow-up experience in the Framingham study.
Amer. J. publ. Hlth. 49, 1349 (1959)
16. DUFAULT, C., TREMBLAY, G., NOVACZYNSKI, W. und GENEST, J.:
Wirkung von Dextrothyroxin und Androsteron auf das Serumcholesterin und die Koagulationsfaktoren bei atherosklerotischen Patienten.
Med. et Hyg. 20, 307, 545 (1962)
17. EISALO, A., AHRENBERG, P. und NIKKILÄ, E.A.:
Treatment of hyperlipidemia with d-Thyroxine.
Acta Med. Scand. 173 : 639-45 (May 63)

18. ENGELBERT, H.E.:
Effect of triparanol, nicotinic acid, and sodium dextro-thyroxine on serum cholesterol, triglycerides, and low density lipoproteins.
Abstract, Circulation 24 : 927 (1961)
19. ENGELBERG, H.E.:
Effect of sodium D-thyroxine on serum cholesterol and low density lipoproteins in man.
Geriatrics 17 : 711-14 (Nov. 62)
20. EPSTEIN, A.A. and LANDE, H.:
Studies on blood lipoids. I. The relation of cholesterol and protein deficiency to basal metabolism.
Arch.int. Med. 30, 563 (1922)
21. ERIKSSON, S.:
Influence of thyroid activity on excretion of bile acids and cholesterol in the rat.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 94, 582 (1957)
22. FISCHER, F.W.:
Die Lipoproteine des Serums bei Gesunden und Atherosklerose-kranken.
Klin. Wschr. 373 (1957)
23. FISCHER, F.W. und KROETZ, Ch.:
Die Beta-Lipoproteine, ihre Beziehung zu den Lebensaltern, zu den Schüben fortschreitender Atherosklerose und zu einigen Augenkrankheiten.
Symposium über Atherosklerose (1956), S. 268,
Benno Schwabe Verlag, Basel-Stuttgart.
24. FORSTER, G., MÜLLER, J., ALSLEBEN, U. und BERNHEIM, C.:
Zur Klinik und Therapie der Hyperlipidämien.
Schweiz. med. Wschr. 94, Nr. 25, 833-841 (1964)
25. FRENCH, R.M., CORNISH, A.L. and SELBY, J.B.:
Dextrothyroxine and hypercholesterolemia: a clinical study.
J. Chronic. Dis. 16 : 239-47 (March 63)
26. GESLER, R.M., ALEXANDER, B.F., GARVIN, P.J. and HIRSCH, L.J.:
Proceedings of Symposium on Sodium Thyroxine.
Chicago, p. 17 (1959)

27. GILL, R.J., FRAZER, R.:
Die Rolle des Dextrothyroxins in der Reduktion der Hypercholesterinämie.
Med.et Hyg.19, 463 (1961)
28. GREENE, R. and FARRAN, H.E.:
The physiologic activity of D-Thyroxine.
Brit.M.J.2 : 1057-1060 (Nov.1958)
29. GREENE, R., PEARCE, J.F. and RIDEOUT, D.F.:
Effect of d-thyroxine on serum cholesterol.
Brit.med.J.1 : 1572 (1961)
30. HALDEN, W.:
Physiologisch-chemische Grundlagen der Arteriosklerose. Arteriosklerose und Ernährung, Vorträge und Diskussionen des 2.Symposiums Bad Neuenahr (1958)
31. HAUSS, W.H. und BÖHLE, E.:
Über die Fettfraktionen im Blut bei Kreislaufkranken, insbesondere bei Herzinfarktpatienten.
Dtsch.Arch.klin.Med.202, 679 (1955)
32. HOEFLMAYR, J.:
Über Dextrothyroxin und seinen Einfluss auf den Serum-Cholesterinspiegel und die Betalipoproteide.
Schweiz.Rundsch.52, Nr.8, 193-195 (Febr.1963)
33. HOOBLER, S.C., CALDWELL and W.H. BEIERWALTES:
Cholesterol disappearance in rodents.
Symposion on Sodium d-thyroxine Chicago 1959 S.43
34. IGNATOWSKI, A.:
Über die Wirkung des tierischen Eiweisses auf die Aorta und die parenchymatösen Organe der Kaninchen.
Virch.Arch.path.Anat.198, 284 (1909)
35. JEPSON, E.M.:
Long-term trial of D-thyroxine in hypercholesterolemia.
Brit.Med.J.5343, 1446-9, Juni 1963
36. JONES, R.J. and COHEN, L.:
Sodium dextrothyroxine in coronary diseases and hypercholesteremia.
Circulation 24 : 164 (1961)

37. JONES, R.J.:
Serum cholesterol reduction with d-thyroxine.
Circulation 20 : 979 (1959)
38. KAPPERT, A.:
Klinische Erfahrungen mit D-Thyroxin bei Hypercholesterin-
ämie.
Med.et Hyg. Nr.633 (März 1964)
39. KATZ, L.N., PICK, R.:
The role of hormones in atherosclerosis.
Symposion on atherosclerosis, National Academy of Science,
National Research Council, Washington. Publ.Nr.338, 236
(1955)
40. KATZ, L.N.:
Experimental atherosclerosis
Circulation 5, 101 (1952)
41. KROETZ, Ch. und FISCHER, F.W.:
Zur Blutchemie der akuten fortschreitenden Arteriosklerose.
Elektrophoretische Lipoproteidbestimmungen bei Atheromato-
se und Arteriosklerose.
Dtsch.med.Wschr.653 (1954)
42. KURLAND, G.S., LUCAS, J.L. and FREEDBERG, A.S.:
The Metabolism of Intravenously Infused C-14-Labeled Chol-
esterol in Euthyrodism and Myxedema.
I.Labort.Clin.Med.57 : 574-585 (1962)
43. LANGE, K.:
Capillary permeability in myxedema.
Amer.J.med.Sc.208, 5 (1944)
44. LERMAN, J., PITT-RIVERS, R.:
Physiologic Activity of Tri-Jodo- and Tetraiodothyroacetic
Acid in Human Myxedema.
J.Clin.Endocr.15 : 653-655 (1955)
45. LEUPOLD, F.:
Serumlipide und Serumjodzahl bei Gesunden und Artherioskle-
rosekranken.
Z.Kreislauf-Forschung 47, 281 (1958)

46. MARDONES, J., MONSALVE, J., VIAL, M., PLAZA DE LOS REYES, M.:
Tissue cytochrome C and prevention of experimental arterio-
sklerosis.
Science 114, 387 (1951)
47. MOSES, C.:
Pharmakologie der verwendeten Substanzen zur Behandlung der
Hypercholesterinämie.
Angiology 13, 59 (1962)
- 47a. MOSES, C., JABLONSKI, J.R., SUNDER, J.H., KATZ, L.B.:
The use of sodium dextro-thyroxine in patients with angina
pectoris.
Amer.J.Med.Sci.244 : 731-5 (1962)
48. OLIVER, M.F. and BOYD, G.S.:
Reductions of serum cholesterol by D-thyroxine in men with co-
ronary heart diseases.
Lancet 1 : 783 (1961)
49. OWEN, W.W.:
Die Wirkung von Dethyrona auf den Cholesterinspiegel im
menschlichen Blut.
Med.et Hyg.19, 462 (1961)
50. OWEN, W.R., OWENS, J.C., NEELY, W.B.:
Objective Effects of Dextrothyroxine Therapy.
Angiologie Vol.13, 2 (1962)
51. OWEN, W.R., NEELY, W.B., OWENS, J.C.:
Effects of sodium dextro-thyroxine on serum cholesterol in man.
J.A.M.A.178 : 1036-1038 (1961)
52. OWENS, J.C., NEELY, W.B., OWEN, W.R.:
Effects of sodium dextrothyroxine on patients receiving anticoa-
gulants.
New England J.Med.266, 76 (1962)
53. PEZOLD, F.A.:
Lipide und Lipoproteide im Blutplasma.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961

54. RABINOWITZ, J.L., RODMANN, T.H., SMONLISKY, M.L.:
Die Wirkung von Dextrothyroxin auf das Verschwinden von
C¹⁴-markiertem Cholesterin aus dem Blut.
Angiology 13, 81 (1962)
55. RABINOWITZ, J.L., T.H.RODMANN, R.M.MYERSON:
Effects of dextrothyroxine on metabolism of C¹⁴-labeled
cholesterol and tripalmitin.
Jama 193 : 758-760 (1963)
56. RAWSON, R.W. et al.:
Dissociation of Thyroid Hormonal Effects by Structural Alterations of Thyroxine Molecule.
Amer.J.Med.Sci.238 : 261-273 (1959)
57. ROBINSON, R.W., LE BEAU, R.J.:
Dextro-Thyroxine as a Cholesterol-Lowering Agent in Patients with Angina Pectoris.
Circulation 28 (1963)
58. SOLOFF, L.A., WINTERS, S.O.:
Effects of Dextro-Thyroxine on blood cholesterol and ischemic heart disease.
Abstract, Circulation 24 : 1046 (1961)
59. SCHETTLER, G.:
Lipidosen: Handbuch d.Inn.Med.VII/2
Springer-Verlag (1955) S.609-778
60. SCHETTLER, G.:
Möglichkeiten und Grenzen der Arteriosklerosetherapie.
Med.Klin. Nr.18 (1962)
61. SCHETTLER, G.:
Lipidstoffwechsel und Arteriosklerose.
Verh.d.dtsch.Ges.inn.Med.59, 194 (1953)
62. SCHETTLER, G.:
Die Pathogenese der Arteriosklerose als Stoffwechselproblem.
Ergeb.inn.Med.Kinderheilkunde; 6, 278 (1955)
63. SCHETTLER, G. und JOBST, H.:
Die Bedeutung alimentärer Fettbelastungen für die Diagnose der Arteriosklerose.
Dtsch.med.Wschr. (1955) 1077

64. SCHETTLER, G.:
Schilddrüse und Cholesterin.
Beitrag zur thyreostatischen Therapie mit Aminothiazol und Methylthiourazil.
Z.Ges.exp.Med.115, 251 (1950)
65. SCHNEEBERG, N.G., HERMANN, E., MENDUKE, H., ALTSCHULES, N.K.:
Reduction of serum cholesterol by sodium dextro-thyroxine in euthyroid subjects.
Ann.Int.Med.56 : 265 (1962)
66. SCHRADE, W., BIEGLER, R. und OTT, C.:
Über den Gehalt des Blutes an mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Untersuchungen an Gesunden.
Klin.Wschr.1242 (1956)
67. SCHRADE, W., BOEHLE, R. und BIEGLER, R.:
Humeral Changes in Arteriosclerosis: Investigations on Lipids, Fatty Acids, Ketone Bodies, Pyruvic Acid, Latic Acid and Glucose in Blood.
Lancet 2 : 1409 (1960)
68. SCHRADE, W.:
Über die Polyensäuren des Blutes, insbesondere bei Arteriosklerose.
Arteriosklerose und Ernährung. Wissenschaftl.Veröffentl.d.Ges.f.Ernährung 3, 107 (1959)
69. SCHWARZ, G. und HULMSTOCK, K.:
D-Trijodthyronin in der Behandlung der Fettstoffwechselstörungen.
Verhandlungen d.dtsch.Ges.f.inn.Med. 70.Kongress 1964
70. STARR, P.: On the prevention of coronary occlusion.
Angiology Vol.13, 2 (1962)
71. STARR, P., ROEN, P., FREIBRUN, I.C., SCHLEISSNER, E.A.:
Reduction of serum cholesterol by sodium dextrothyroxine.
A.M.A.Arch.intern.Med.105 : 830 (1960)
72. TAPLEY, D.F.:
Mode of Action of Thyroxine.
Mayo Clin.Proc.39 : 626-36

50. TAPLEY, D.F., DAVIDOFF, F.H., HATFIELD, W.B., ROSS, J.E.:
Physiological Dispositions of D- and L-Thyroxine in the Rat.
Amer.J.Physiol.197 : 1021-1027 (1959)
74. TAYLOR, C.B., COX, G.E., TRUEHEART, R.E.:
Zur Reversibilität der Arteriosklerose.
Illinois Medical J.119, 80 (1961)
Übertragung aus dem amerik.Original
75. To-day's drugs. Agents for lowering serumcholesterol.
Brit.Med.J.5418 : 1181-1183 (1964)
76. TUCKER, G.:
Die biologischen Wirkungen von Dextrothyroxin.
Angiology 13, 85 (1962)
Übertragung aus dem amerik.Original
78. WEICKER, H.:
Die Lipoideiweisskomplexe bei Myxödem und Hyperthyreose.
Acta endocr. (Kbh.) 22, 73 (1956)
79. WINTERS, Wil., SOLOFF, L.A.:
Observations on Sodium D-thyroxine as Hypercholesteremia
with and without Ischemic Heart Disease.
Amer.J.Med.Sci.243 : 458 (1962)
80. PEZOLD, F.A.:
Untersuchungen über die Wirkung von Schilddrüsenhormonen
auf die Lipoidkonzentration in der Strombahn und den Lipoid-
stoffwechsel der Arterienwand.
Sonderdruck aus: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft
für innere Medizin. 69.Kongress 1963.
Verlag I.F.Bergmann München.
81. KNÜCHEL, F.:
Das Verhalten der Serumlipide und -lipoproteine unter der
Behandlung mit D-Thyroxin.
Sonderdruck aus Med.Welt 196, 5 : 2036-2043
82. FISKE, C.H., SUBAROW, Y.:
J.Biol.Chem.66, 375, 1925
83. SCHOENHEIMER R. und SPERRY, W.M.:
J.Biol.Chem.106, 745 (1934)

LEBENS LAUF

Am 18.9.1941 wurde ich in Rosenheim als Tochter des Arztes Dr. Werner Gerbes und dessen Frau Madeleine, geb. Zodel geboren.

Nach Besuch der Volksschule und des Städt. Mädchenrealgymnasiums in Rosenheim begann ich im Herbst 1960 mein Studium an der Universität München, an der ich im Sommer 1966 mein Staatsexamen ablegte.

